

# Université de Montréal

## **Synthèse diastéréosélective de motifs 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle via une séquence impliquant une aldolisation de Mukaiyama et une réduction radicalaire à partir de dérivés d'acides $\alpha$ -aminés.**

Par

Nguyen Thu Thao Trinh

Département de chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures en vue de l'obtention du grade de maîtrise ès sciences (M.Sc.) en chimie

Décembre 2005

© Nguyen Thu Thao Trinh, 2005



QD

3

U54

2506

V.016

## AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

# Identification du Jury

Université de Montréal  
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Synthèse diastéréosélective de motifs 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle via une séquence impliquant une aldolisation de Mukaiyama et une réduction radicalaire à partir de dérivés d'acides  $\alpha$ -aminés.**

Présenté par :

**Nguyen Thu Thao Trinh**

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

*Pr. Stephen Hanessian, Président-rapporteur*

*Pr. Yvan Guindon, Directeur de recherche*

*Pr. Richard Giasson, Membre du jury*

Mémoire accepté le : .....

31/03/06



## Sommaire

Ce mémoire décrit le développement d'une méthodologie versatile permettant d'accéder aux quatre motifs 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle de manière diastéréosélective. La synthèse des alcools  $\alpha$ -aminés et des acides  $\gamma$ -aminés s'avère intéressante car ils sont présents dans de nombreux produits naturels d'intérêt thérapeutique. Plusieurs groupes de recherche se sont penchés sur l'élaboration d'un procédé afin de les synthétiser. Cependant, l'obtention des quatre diastéréoisomères utilisant une seule méthodologie n'a jamais été rapportée.

En exploitant le «pool» chiral des acides aminés naturels, la L-alanine est d'abord transformée en aldéhyde. Une aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde  $\alpha$ -aminé et un éther d'énol tétrasubstitué donne accès au précurseur radicalaire en contrôlant la stéréochimie relative des carbones 3 et 4. Lorsque l'amine est munie de deux groupes protecteurs, la réaction passe par un état de transition de type Felkin-Anh et la relation 3,4-*syn* est obtenue. La nature de l'acide de Lewis a peu d'influence sur les stéréosélectivités. Quant à la réaction de Mukaiyama impliquant l'amine munie d'un seul groupe protecteur, les résultats obtenus sont complémentaires. Le produit 3,4-*anti* peut alors être obtenu via un état de transition de type Cram chélate.

Les adduits de Mukaiyama sont ensuite soumis à une réduction radicalaire dans le but d'accéder aux quatre motifs 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle. La relation stéréochimique des carbones 2 et 3 est dictée par la nature de l'acide de Lewis utilisé. Les produits 2,3-*syn*-3,4-*syn* et 2,3-*syn*-3,4-*anti* sont obtenus par l'effet endocyclique avec le  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$  et le  $\text{AlMe}_3$  respectivement, tandis que les acides de Lewis dérivés du bore tel que le  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  conduisent aux diastéréoisomères 2,3-*anti*-3,4-*syn* et 2,3-*anti*-3,4-*anti*. L'effet exocyclique ou la stéréosélection acyclique sont évoqués pour expliquer la relation 2,3-*anti* observée.

Finalement, une itération du procédé est effectuée sur le motif 2,3-*anti*-3,4-*syn* afin de synthétiser le fragment  $\text{C}_{21}$ - $\text{C}_{26}$  de la Superstolide A. Deux séquences impliquant

une aldolisation de Mukaiyama sous contrôle Felkin-Anh et une réduction radicalaire contrôlée par l'effet exocyclique ou la stéréosélection acyclique sont nécessaires afin d'obtenir les cinq centres stéréogènes ayant une configuration relative 2,3-*anti*-3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*syn*. La nature du groupement protecteur de l'amine est importante car il doit prévenir une addition intramoléculaire de l'amine sur l'aldéhyde lors de l'aldolisation de Mukaiyama de la deuxième séquence.

En perspective, notre méthodologie pourrait être étudiée sur d'autres acides aminés comme substrats. Ainsi, les différents 4-amino-3-hydroxypentanoate de méthyle seraient convertis en acides carboxyliques correspondants et le couplage de ces résidus permettrait d'obtenir des  $\gamma$ -peptides. L'influence du groupement hydroxyle en position 3 et des stéréochimies relatives des substituants sur les structures secondaires serait étudiée comparativement aux  $\gamma$ -peptides de Seebach et Hanessian.

Mots clés : Alcools  $\alpha$ -aminés, Diastéréosélectivité, Mukaiyama, Réduction radicalaire, Effet exocyclique, Effet endocyclique, Stéréosélection acyclique, Acide de Lewis, Felkin-Anh, Cram chélate, Superstolide A, acides 4-amino-3-hydroxylés,  $\gamma$ -peptides.

## Abstract

This study describes a versatile methodology, which allows the diastereoselective synthesis of the four 4-amino-3-hydroxy-2-methylpentanoic acid methyl ester motifs. Many research groups have been interested in the synthesis of the  $\alpha$ -amino alcohols and the  $\gamma$ -amino acids units because they are found in numerous natural products with therapeutic activities. However, the synthesis of the four diastereoisomers within a single methodology has never been reported.

The existing pool of chiral natural L- $\alpha$ -amino acids provides the L-alanine, which is converted into the corresponding aldehyde. A Mukaiyama aldol reaction of an  $\alpha$ -amino aldehyde and a tetrasubstituted enol ether gives the radical precursor adduct in which the relative stereochemistry of the C<sub>3</sub> and C<sub>4</sub> is controlled. When the amine is diprotected, the reaction goes through a Felkin-Anh transition state and the 3,4-*syn* relation is established. The nature of the Lewis acid has little influence on the stereoselectivity. On the other hand, the diastereoselectivity is reversed when the amine is monoprotected. The substrate is capable of forming a chelate with a bidentate Lewis acid and gives the 3,4-*anti* product, via a Cram chelate transition state.

Then, in order to access all the four 4-amino-3-hydroxy-2-methylpentanoic acid methyl ester motifs, the Mukaiyama adducts are subjected to a radical reduction. The stereochemical relation of C<sub>2</sub> and C<sub>3</sub> in the 2,3-*syn*-3,4-*syn* and 2,3-*syn*-3,4-*anti* products is achieved by employing MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> and AlMe<sub>3</sub> respectively through the endocyclic effect. Employing boron-based Lewis acids such as Bu<sub>2</sub>BOTf results in a reaction controlled by the exocyclic or the acyclic effect and, consequently, the 2,3-*anti*-3,4-*syn* and the 2,3-*anti*-3,4-*anti* diastereoisomers are observed.

Finally, an iteration of this approach is performed on the 2,3-*anti*-3,4-*syn* motif and leads to the synthesis of the C<sub>21</sub>-C<sub>26</sub> fragment of the Superstolide A. Two sequences of Mukaiyama aldolisation under Felkin-Anh control and radical reduction via the exocyclic or the acyclic effect are required to obtain the five stereogenic centers with a



relative configuration 2,3-*anti*-3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*syn*. The choice of the amino protecting group is important since it prevents an undesired intramolecular addition of the amine on the aldehyde in the Mukaiyama aldol reaction of the second sequence.

In the future, our methodology will be applied to other amino acids. Thus, different 4-amino-3-hydroxypentanoic acid methyl ester will be converted into the corresponding carboxylic acids and the coupling of those residues will eventually lead to  $\gamma$ -peptides. The influence of the hydroxy group in position 3 and the relative stereochemistry of the substituents on the secondary structures will be studied comparatively to Seebach's and Hanessian's  $\gamma$ -peptides.

Key words :  $\alpha$ -Amino alcohols, Diastereoselectivity, Mukaiyama, Radical reduction, Exocyclic effect, Endocyclic effect, Acyclic effect, Lewis acid, Felkin-Anh, Cram chelate, Superstolide A, 4-amino-3-hydroxy acids,  $\gamma$ -peptides.

## Table des matières

Sommaire .....	iv
Abstract .....	vi
Table des matières .....	viii
Liste des tableaux .....	xi
Liste des schémas .....	xiii
Liste des figures .....	xvi
Liste des abréviations .....	xvii
Liste des abréviations .....	xvii
Remerciements .....	xix
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
1. Généralités .....	1
2. Méthodes connues pour la synthèse des acides $\gamma$ -aminés disubstitués et trisubstitués .....	8
3. Méthodes connues pour l'élaboration des 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle .....	10
4. Approche proposée impliquant une réaction d'aldolisation de Mukaiyama et une réduction radicalaire .....	17
<b>Chapitre 1 Réaction de Mukaiyama .....</b>	<b>20</b>
1.1 Historique .....	20
1.2 Utilisation d'aldéhydes aminés chiraux dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama .....	24
1.3 Utilisation de réactifs chiraux dans la réaction d'aldolisation avec les aldéhydes $\alpha$ -aminés .....	33
1.4 Utilisation d'acides de Lewis chiraux dans la réaction d'aldolisation avec les aldéhydes $\alpha$ -aminés .....	35

1.5	Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama en vue de l'obtention du motif 3,4- <i>syn</i> avec le <i>N,N</i> -dibenzylalaninal.....	37
1.6	Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama en vue de l'obtention du motif 3,4- <i>anti</i> avec le <i>N</i> -Cbz-alaninal.....	41
1.7	Aldolisation de Mukaiyama en vue de l'obtention du motif 3,4- <i>syn</i> avec le <i>N</i> -Pht-alaninal .....	46
<b>Chapitre 2 Réduction radicalaire.....</b>		<b>48</b>
2.1	Historique .....	48
2.2	Effet acyclique.....	48
2.3	Effet endocyclique.....	51
2.4	Effet exocyclique .....	53
2.5	Optimisation de la réduction radicalaire en vue de l'obtention du motif 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle ; 2,3- <i>syn</i> .....	58
2.5.1	À partir du (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-dibenzylamino-3-hydroxy-2-méthyl-2-phénylsélanylpentanoate de méthyle.....	58
2.5.2	À partir du (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-benzyloxycarbonylamino-2-bromo-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle.....	59
2.6	Optimisation de la réduction radicalaire en vue de l'obtention du motif 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle 2,3- <i>anti</i> .....	60
2.6.1.	À partir du (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-dibenzylamino-3-hydroxy-2-méthyl-2-phénylsélanylpentanoate de méthyle.....	60
2.6.2.	À partir du (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-4-benzyloxycarbonylamino-2-bromo-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle.....	62
<b>Chapitre 3 Preuves de structure.....</b>		<b>64</b>
<b>Chapitre 4 Synthèse du fragment C<sub>21</sub>-C<sub>26</sub> de la Superstolide A.....</b>		<b>69</b>
4.1	Le fragment C <sub>21</sub> -C <sub>26</sub> de la Superstolide A.....	69
4.2	Première voie de synthèse : itération avec l'aldéhyde 4-aminé <i>N,N</i> -dibenzylé .....	70

4.3	Deuxième voie de synthèse : itération avec l'aldéhyde 4-aminé <i>N</i> -acétylé .	75
4.4	Troisième voie de synthèse : utilisation d'un groupement protecteur cyclique entre l'amine et l'hydroxyle en C <sub>3</sub> de l'aldéhyde .....	76
4.5	Optimisation de l'aldolisation de Mukaiyama avec l'aldéhyde 150.....	81
4.6	Optimisation de la réduction radicalaire sur les adduits de Mukaiyama 151 et 152; effet exocyclique ou stéréosélection acyclique.....	82
Conclusion.....		84
Partie expérimentale.....		86
1.	Généralités.....	86
2.	Protocoles.....	87
Références .....		119
Annexe.....		127

## Liste des tableaux

Tableau 1	Exemples de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama avec des acétals cétènes silylés et des aldéhydes achiraux activés par différents acides de Lewis.....	22
Tableau 2	Réactions avec des aldéhydes <i>N,N</i> -dibenzylés utilisant des réactifs achiraux.....	27
Tableau 3	Aldolisation avec des esters $\alpha$ -aminés monoprotégés. ....	31
Tableau 4	Aldolisations de type acétate sous contrôle du réactif avec un énolate de bore chiral. ....	34
Tableau 5	Optimisation de l'aldolisation de Mukaiyama avec le <i>N,N</i> -dibenzylalaninal et $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . ....	38
Tableau 6	Optimisation de l'aldolisation de Mukaiyama avec le <i>N,N</i> -dibenzylalaninal et différents acides de Lewis bidentates.....	39
Tableau 7	Optimisation de l'aldolisation de Mukaiyama avec le <i>N</i> -Cbz-alaninal et différents acides de Lewis bidentates. ....	43
Tableau 8	Optimisation de l'aldolisation de Mukaiyama avec le <i>N</i> -Cbz-alaninal et le $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . ....	44
Tableau 9	Aldolisation de Mukaiyama avec l'éther d'énol silylé tétrasubstitué <b>86</b> . .	45
Tableau 10	Aldolisation de Mukaiyama avec le <i>N</i> -Pht-alaninal et différents acides de Lewis. ....	47
Tableau 11	Séréosélectivité de réactions radicalaires d'esters- $\alpha$ -bromés- $\beta$ -chiraux. .	50
Tableau 12	Effet endocyclique avec les esters $\delta$ -amino- $\beta$ -hydroxylés. ....	53
Tableau 13	Réduction radicalaire diastéréosélective de 3,5- <i>bis</i> -hydroxyesters avec des acides de Lewis bidentates. ....	56
Tableau 14	Effet exocyclique avec les esters $\delta$ -amino- $\beta$ -hydroxylés. ....	57
Tableau 15	Réduction radicalaire du produit <b>79</b> avec différents acides de Lewis en vue de l'obtention du motif 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>syn</i> . ....	59
Tableau 16	Réduction radicalaire du produit <b>84a</b> avec différents acides de Lewis en vue de l'obtention du motif 2,3- <i>syn</i> -3,4- <i>anti</i> .....	60

Tableau 17	Réduction radicalaire des adduits <b>79</b> avec le Bu <sub>2</sub> BOTf en vue de l'obtention du motif 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>syn</i> . ....	61
Tableau 18	Réduction radicalaire du produit <b>84a</b> avec le Bu <sub>2</sub> BOTf en vue de l'obtention du motif 2,3- <i>anti</i> -3,4- <i>anti</i> . ....	62
Tableau 19	Preuve de structure du produit <b>84a</b> par la formation d'une lactame. ....	67
Tableau 20	Aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde <b>123</b> silylé en C <sub>3</sub> . ....	71
Tableau 21	Aldolisation de Mukaiyama l'aldéhyde <b>127</b> benzylé en C <sub>3</sub> . ....	73
Tableau 22	Aldolisation avec un énolate de bore sur l'aldéhyde benzylé en C <sub>3</sub> . ....	74
Tableau 23	Tentatives de formation d'un carbamate cyclique. ....	79
Tableau 24	Optimisation de l'aldolisation de Muikayama avec l'aldéhyde <b>150</b> . ....	82

## Liste des schémas

Schéma 1	Rétrosynthèse de la Cytochalasine B.....	1
Schéma 2	Transformation des acides $\alpha$ -aminés en alcools $\alpha$ -aminés.....	2
Schéma 3	Synthèse des acides $\gamma$ -aminés 2,4-disubstitués et 2,3,4-trisubstitués.....	9
Schéma 4	Rationalisation de la sélectivité du produit <b>19</b> .....	9
Schéma 5	Synthèse des acides $\gamma$ -aminés- $\alpha$ et $\beta$ -hydroxylés. ....	10
Schéma 6	Aldolisation d'un aldéhyde $\alpha$ -aminé avec un énolate de bore chiral. ....	11
Schéma 7	Crotylboration de Roush. ....	12
Schéma 8	États de transition lors de l'addition de l'allylboronate au <i>N</i> -Boc-alaninal. . .....	13
Schéma 9	Crotylboration de Brown. ....	13
Schéma 10	Addition d'allényles métalliques chiraux de Marshall. ....	14
Schéma 11	États de transition lors de l'addition d'un allényle métallique au <i>N</i> -Boc-alaninal <b>35a</b> . ....	15
Schéma 12	Crotylation de Panek.....	16
Schéma 13	Utilisation de l'auxiliaire chirale d'Evans. ....	16
Schéma 14	Aldolisation avec un énolate de bore et un aldéhyde $\alpha$ -aminé chirale. ....	16
Schéma 15	Les diastéréoisomères des motifs 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle à partir de la L-alaninal.....	17
Schéma 16	Stratégie diastéréosélective proposée pour la synthèse des 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle.....	19
Schéma 17	Réaction d'aldolisation de Mukaiyama. ....	20
Schéma 18	Mécanismes possibles pour la condensation aldolique de Mukaiyama...	21
Schéma 19	États de transition proposés lors de l'addition d'un énolate silylé sur un aldéhyde achiral activé par un acide de Lewis. ....	23
Schéma 20	États de transition de type Cram chélate pour une attaque nucléophile sur un aldéhyde $\alpha$ -aminé chirale.....	25
Schéma 21	États de transition du modèle de Felkin-Anh.....	25
Schéma 22	Coordination de l'amine avec un acide de Lewis. ....	28

Schéma 23	Mécanisme de la séquence en tandem de Kiyooka.....	30
Schéma 24	Additions du 2-(triméthylsilyl)thiazole (2-TST) sur des aldéhydes $\alpha$ -aminés en absence d'acides de Lewis. ....	33
Schéma 25	Additions aldoliques stéréosélectives avec l'énolate de bore <b>71</b> . ....	35
Schéma 26	Aldolisation avec des oxazaborolidinones chiraux.....	36
Schéma 27	Synthèse du <i>N,N</i> -dibenzylalaninal à partir de la L-alanine.....	37
Schéma 28	États de transition de l'aldolisation de Mukaiyama entre le <i>N,N</i> -dibenzylalaninal et l'éther d'énol séléiné tétrasubstitué.....	41
Schéma 29	Synthèse du <i>N</i> -Cbz-alaninal à partir de la L-alanine. ....	42
Schéma 30	États de transition de type Cram chélate pour l'aldolisation de Mukaiyama entre le <i>N</i> -Cbz-alaninal et l'éther d'énol bromé tétrasubstitué.....	45
Schéma 31	Synthèse du <i>N</i> -Pht-alaninal à partir de la L-alanine. ....	46
Schéma 32	Induction-1,2 sous contrôle de l'effet allylique-1,3 dans un système acyclique.....	49
Schéma 33	Énergie relative des conformères ayant différents substituants sur le centre stéréogène.....	50
Schéma 34	Effet endocyclique. ....	52
Schéma 35	Effet exocyclique. ....	54
Schéma 36	Réduction radicalaire des diols diprotégés acyclique et cyclique.....	55
Schéma 37	Synthèse diastéréosélective des quatre motifs 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle.....	63
Schéma 38	Preuves de structure des produits de Mukaiyama <b>79a</b> et <b>79b</b> .....	65
Schéma 39	Preuve de structure du produit <b>80a</b> par diffraction des rayons-X.....	66
Schéma 40	Preuves de structure des quatre produits de la réduction radicalaire par la formation de lactames correspondantes. ....	68
Schéma 41	Rétrosynthèse du fragment C <sub>21</sub> -C <sub>26</sub> de la Superstolide A.....	70
Schéma 42	Synthèse de l'aldéhyde <b>123</b> silylé en C <sub>3</sub> . ....	71
Schéma 43	Synthèse de l'aldéhyde <b>127</b> benzylé en C <sub>3</sub> . ....	72
Schéma 44	Hypothèse mécanistique pour l'absence de réactivité lors de l'aldolisation de Mukaiyama. ....	74
Schéma 45	Expérience pour démontrer la cyclisation intramoléculaire. ....	75



Schéma 46	Synthèse de l'aldéhyde avec l'acétate comme groupe protecteur de l'amine.....	76
Schéma 47	Tentative de la synthèse de l'alcool <b>141</b> avec <i>N,O</i> -acétal comme groupe protecteur.....	77
Schéma 48	Formation améliorée du <i>N,O</i> -acétal à cinq chaînons.....	78
Schéma 49	Formation du <i>N,O</i> -acétal avec l'alcool primaire protégé.....	80
Schéma 50	Synthèse de l'aldéhyde <b>150</b> protégé avec le <i>N,O</i> -acétal.....	81
Schéma 51	Réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama <b>151</b> et <b>152</b> .....	83

## Liste des figures

Figure 1	Produits naturels composés de motifs alcools $\alpha$ -aminés. ....	3
Figure 2	Les acides 4-amino-3-hydroxylés. ....	3
Figure 3	Produits naturels comportant un motif acide 4-amino-3-hydroxylé. ....	4
Figure 4	Acides $\alpha$ , $\beta$ et $\gamma$ -aminés. ....	5
Figure 5	Les différents acides $\gamma$ -aminés et leur structure secondaire. ....	6
Figure 6	Calyculine C.....	7
Figure 7	Conformations des acides $\gamma$ -aminés 2,4-disubstitués et leur structure secondaire. ....	8
Figure 8	États de transition pour la réaction de Mukaiyama sous le contrôle de la chélation. ....	23
Figure 9	Calcul du conformère le plus stable de l'alaninal et structure par diffraction des rayons-X du phénylalaninal.....	28
Figure 10	État de transition de l'allylation avec le <i>N</i> -Cbz-alaninal et le $\text{BF}_3$ . ....	32
Figure 11	Énolates de bore chiraux.....	33
Figure 12	État de transition proposé pour la réduction radicalaire en système acyclique. ....	51
Figure 13	États de transition de la stéréosélection acyclique et de l'effet exocyclique... .....	54

## Liste des abréviations

Ac :	acétate
AIBN :	azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
A.L. :	acide de Lewis
Ar :	aryle
<i>t</i> -Bu :	<i>tert</i> -butyle
Bn :	benzyle
Boc :	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
d :	doublet
dd :	doublet de doublets
e.d. :	excès diastéréoisomérique
Et :	éthyle
EI :	ionisation par impact électronique
fod :	6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-3,5-octanedionato
FAB :	“fast atomic bombardment”
P ou PG:	groupement protecteur
h :	heure
Hex :	hexane
Hz :	hertz
IR :	infrarouge
J :	constante de couplage
LDA :	diisopropylamidure de lithium
m :	multiplet
min :	minute
<i>p</i> -DNB :	<i>para</i> -dinitrobenzène
Me :	méthyle
MM :	masse molaire
MOM :	méthoxyméthyle
nd :	non disponible

Nu :	nucléophile
PMB :	<i>para</i> -méthoxybenzyle
Ph :	phényle
<i>i</i> -Pr :	<i>iso</i> -propyle
PTSA	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
r.d. :	rapport diastéréoisomérique
r.e. :	rapport énantiomérique
Rdt :	rendement
RMN $^1\text{H}$ :	résonance magnétique nucléaire du proton
RMN $^{13}\text{C}$ :	résonance magnétique nucléaire du carbone
s :	singulet
SM :	spectrométrie de masse
SMHR :	spectrométrie de masse à haute résolution
SOMO :	“singly occupied molecular orbital”
t :	triplet
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium
TBDMS ou TBS :	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TES :	triéthylsilyle
THF :	tétrahydrofuranne
TMS :	triméthylsilyle

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon superviseur, le Professeur Yvan Guindon, pour son chaleureux accueil et pour m'avoir confié un projet aussi enrichissant. Ces dernières années m'ont beaucoup apporté autant au niveau de la chimie que personnel. Vous avez toujours su nous apporter support et encouragement. Merci pour ces inoubliables moments passés dans votre groupe.

Aussi, je remercie spécialement le Dr Daniel Chapdelaine qui m'a beaucoup aidée dans mes débuts au laboratoire par sa passion pour la chimie et le Dr Mohammed Bencheqroun pour son support et son expertise en spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ .

Merci également à tous et toutes mes collègues, Jean-François Brazeau, Mickaël Calosso, Irina Denisova, Martin Duplessis, Donald Jobin, Ioannis Katsoulis, Philippe Mochirian, Maud Nguyen et un gros merci à Michel Prévost, mon voisin de paillasse pour ta patience et tes précieux conseils. Vous m'avez apporté un grand épanouissement et des moments riches en émotions. Merci à Georgia Bizoglou pour tous les petits soins et les gâteries que tu nous as offerts.

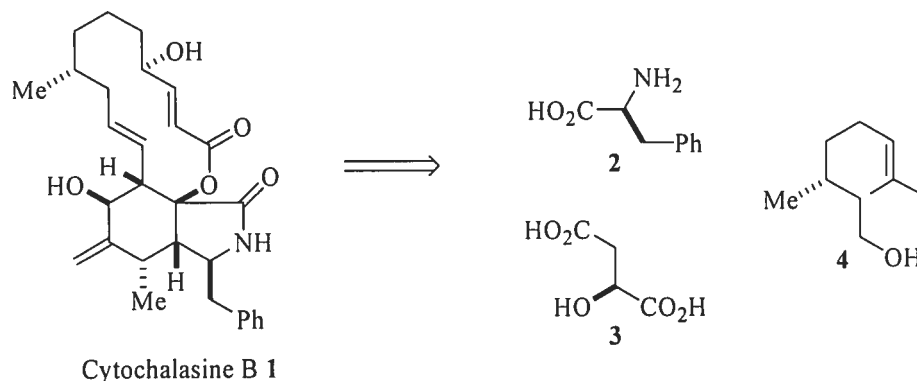
Je remercie mes parents, Van Triet et Thi Nhan, pour leur dévouement et pour m'avoir offert l'opportunité d'accomplir mes projets. Merci à mes sœurs Thu Van et Thu Ngan pour leur encouragement et support moral par leurs humeurs contagieuses. Une petite pensée pour ma nièce Sydney, une source d'énergie qui rayonne mes journées. Finalement, j'aimerais souligner le remarquable travail et l'inoubliable aide de mon copain Benoit Cardinal-David durant ma rédaction et je lui remercie surtout pour sa précieuse et indispensable présence à mes côtés.

## Introduction

### 1. Généralités

Les produits chiraux d'origine naturelle (chiral pool) sont une source de centres stéréogènes qui ont été introduits dans des molécules diverses. À ce titre, les carbohydrates,<sup>1</sup> les terpènes<sup>2</sup> et les acides aminés<sup>3</sup> ont été et sont encore très utilisés en synthèse organique.<sup>3</sup> La formation de dérivés énantiomériquement purs à partir de ces substrats chiraux naturels est possible grâce à des méthodes diastéréosélectives. Lors des transformations apportées à ces molécules, la configuration des centres stéréogènes existants peut être conservée, inversée ou transférée afin de créer d'autres centres chiraux (induction). À ce titre, il faut souligner de façon particulière l'approche chiron introduite par le professeur Stephen Hanessian.<sup>1b</sup> Les synthons chiraux dérivés des produits naturels sont alors appelés des «chirons». Cette approche consiste à effectuer une analyse rétrosynthétique d'une molécule cible afin de déterminer les chirons nécessaires. Un exemple intéressant est la synthèse de la Cytochalasine B **1** (Schéma 1) par Stork *et al.*,<sup>4</sup> dans laquelle trois différents produits naturels sont incorporés : le L-phénylalanine **2**, l'acide L-malique **3** et le (+)-citronellol **4**.

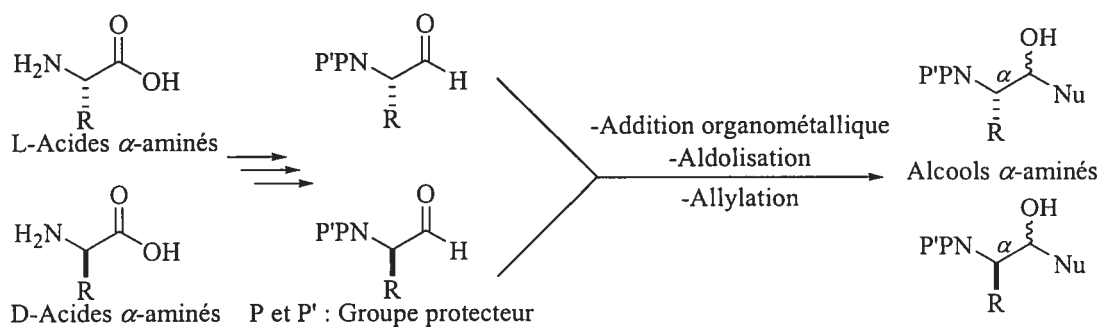
Schéma 1 Rétrosynthèse de la Cytochalasine B.



Les produits naturels chiraux considérés dans cet ouvrage sont les acides  $\alpha$ -aminés. Les procédés enzymatiques, les synthèses asymétriques et les nouvelles

méthodes de séparation ont permis l'obtention de nombreux acides aminés en série L et D, facilitant ainsi l'accès à ces molécules. Plusieurs méthodologies en synthèse organique permettent de transformer les acides aminés en d'autres classes de composés plus complexes. Les alcools  $\alpha$ -aminés constituent une classe importante de ces composés. Un des défis est d'accéder à des motifs alcools  $\alpha$ -aminés par des additions diastéréosélectives sur les aldéhydes  $\alpha$ -aminés correspondants et ce, sans racémisation du substrat (Schéma 2).

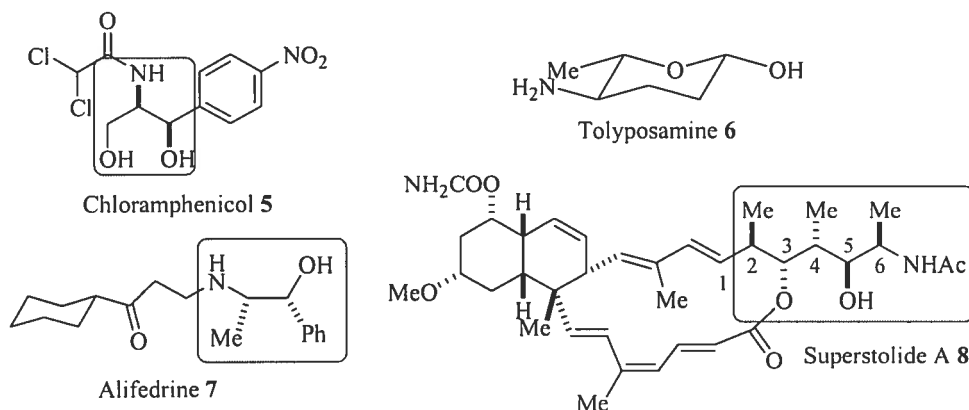
**Schéma 2 Transformation des acides  $\alpha$ -aminés en alcools  $\alpha$ -aminés.**



L'omniprésence des alcools  $\alpha$ -aminés dans les composés d'intérêt biologique<sup>5</sup> soutient l'importance de développer une approche synthétique efficace pour de tels motifs moléculaires. Quelques produits naturels incorporant des alcools  $\alpha$ -aminés sont montrés dans la figure 1. Il y a l'antibiotique Chloramphenicol **5**,<sup>6</sup> le sucre aminé Tolyposamine **6**<sup>7</sup> et l'Alifedrine **7** qui est utilisé pour traiter les maladies coronariennes.<sup>8</sup> Par ailleurs, d'autres produits naturels, des drogues, des sucres aminés,<sup>5a</sup> des peptides et d'analogues de peptides<sup>9</sup> incorporent des alcools  $\alpha$ -aminés qui ne sont pas accessibles directement de petites molécules naturelles. La Superstolide A **8** (Figure 1), un macrolide isolé d'un milieu marin et a été découvert en 1994 par Minale et collaborateurs,<sup>10</sup> en est un bon exemple. Cette molécule naturelle possède un fragment linéaire où l'alcool  $\alpha$ -aminé est intégré dans une suite de cinq centres chiraux contigus ayant une stéréochimie relative 2,3-*anti*-3,4-*syn*-4,5-*anti*-5,6-*syn*. Une méthodologie synthétique qui donnerait accès aux différents diastéréoisomères de ce fragment complexe permettrait entre autres d'établir le rôle que joue chacun de ces centres chiraux

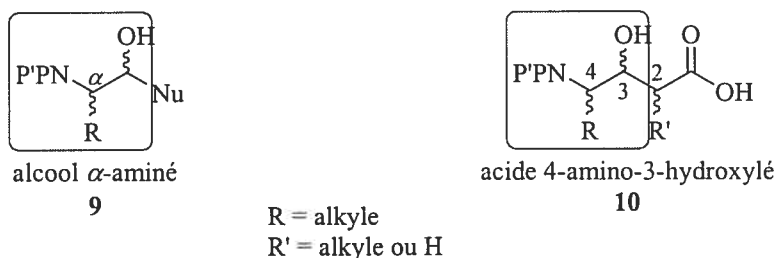
pour l'activité cytotoxique de la Superstolide A envers différentes lignées cellulaires cancéreuses.<sup>10</sup>

**Figure 1 Produits naturels composés de motifs alcools  $\alpha$ -aminés.**



Les alcools  $\alpha$ -aminés sont aussi retrouvés comme sous-unités des acides 4-amino-3-hydroxylés (Figure 2) qui peuvent comporter un centre stéréogène en position 2 de l'acide carboxylique.

**Figure 2 Les acides 4-amino-3-hydroxylés.**

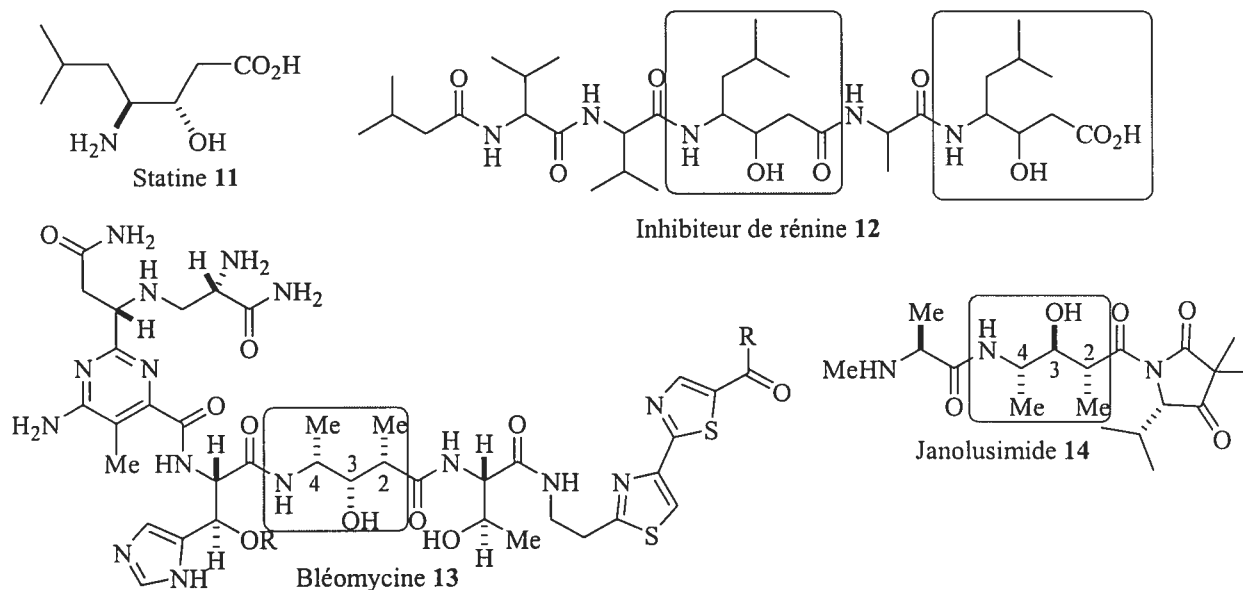


Certains produits naturels dérivés de ces composés ont suscité beaucoup d'intérêt. Par exemple la Statine **11**,<sup>11</sup> un dérivé de la leucine, est intégrée dans des pseudo-peptides d'intérêt médicinal (antihypertenseurs, antiviraux, etc.) tel que l'inhibiteur de la rénine **12**<sup>6</sup> illustré dans la figure 3. Des variantes plus complexes comportant un méthyle en position 2 de l'acide constituent des fragments de la Bléomycine **13** et la Janolusimide **14**. On y dénote trois centres chiraux consécutifs avec une configuration relative 2,3-*syn*-



3,4-*syn* et 2,3-*anti*-3,4-*anti* respectivement. La Bléomycine est un anticancer utilisé en clinique pour traiter certains carcinomes, le lymphome malin et les tumeurs trouvées dans les testicules.<sup>12</sup> Quant à la Janolusimide, c'est une neurotoxine de type tripeptide lipophile.<sup>13</sup>

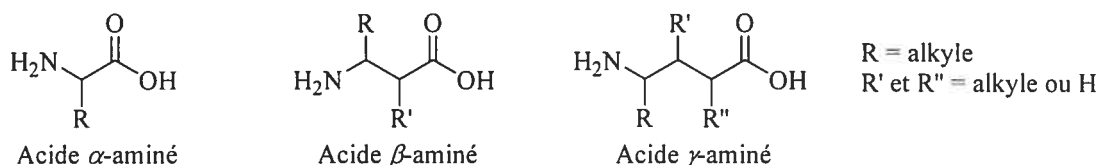
**Figure 3 Produits naturels comportant un motif acide 4-amino-3-hydroxylé.**



Les acides 4-amino-3-hydroxylés sont aussi utilisés afin de synthétiser des peptidomimiques. Les fonctions biologiques des protéines sont basées sur les propriétés des chaînes peptidiques à se replier pour donner une structure tridimensionnelle bien définie.<sup>14</sup> Différentes structures secondaires telles que les hélices, feuillets et tours sont retrouvées dans les biomacromolécules qui sont constituées uniquement de résidus d'acides  $\alpha$ -aminés naturels. Des études structure-fonction ont souvent conduit à conclure que l'activité biologique liée à une protéine donnée était la résultante de l'interaction d'une petite partie de celle-ci avec un récepteur donné (ou un enzyme). Reproduire cette forme de liaison en utilisant des peptides est donc devenu l'objectif des chimistes intéressés à prendre avantage de cette interaction. L'utilisation de peptides composés d'acides aminés naturels n'a pas permis de réaliser cet objectif de façon prédictive. Parmi les oligomères synthétiques composés de résidus d'acides  $\alpha$ -aminés qui ont été étudiés, seulement certains d'entre eux démontrent des structures secondaires semblables

à celles des biomacromolécules. De nouveaux acides aminés furent donc conçus pour reproduire les formes tridimensionnelles recherchées. Il faut noter à cet égard les contributions importantes des professeurs Hanessian<sup>15</sup> et Lubell<sup>16</sup> de notre département dans ce domaine. Vers le début du dernier siècle, Abderhalden *et al.*<sup>17</sup> ont observé que les liens peptidiques impliquant des acides  $\beta$ -aminés (Figure 4) sont résistants aux clivages enzymatiques. Récemment, des études exhaustives ont été effectuées sur des oligomères constitués entièrement d'acides  $\beta$ -aminés.<sup>18</sup> Le remplacement des résidus  $\alpha$  par des acides  $\beta$ -aminés a permis de reproduire certaines structures secondaires trouvées dans les protéines avec l'avantage d'une stabilité accrue tout en diminuant le nombre de résidus. Par la suite, l'introduction d'un carbone additionnel pour conduire à des acides  $\gamma$ -aminés et aux  $\gamma$ -peptides correspondants a été réalisée (Figure 4).

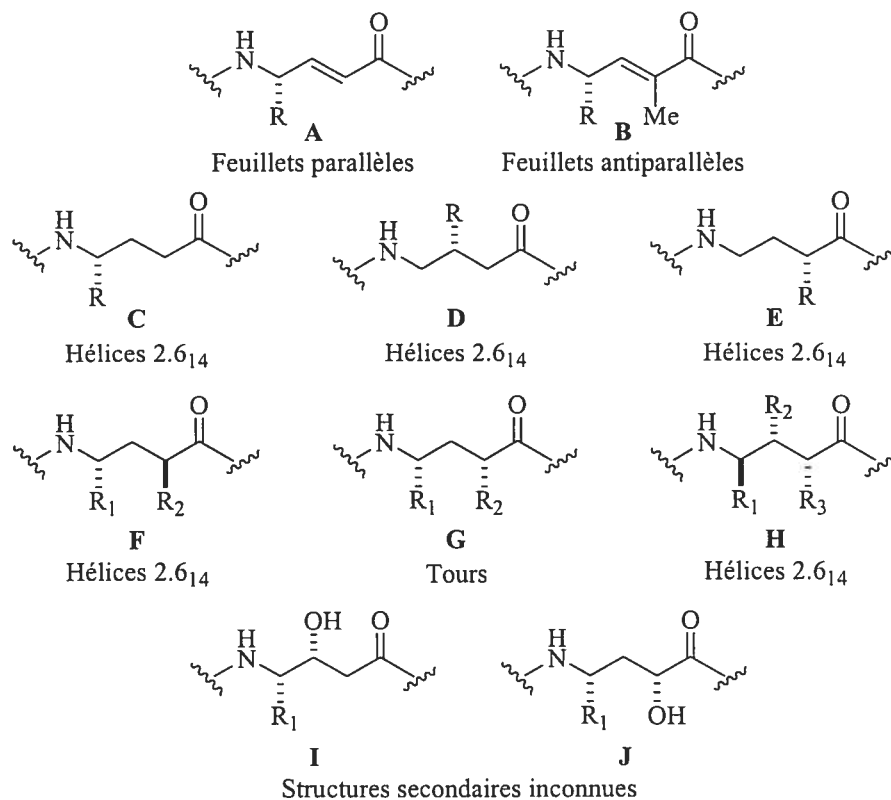
**Figure 4** Acides  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ -aminés.



Les  $\gamma$ -peptides n'ont pas été aussi étudiés que les analogues  $\beta$ . Cependant, certaines structures secondaires ont déjà été identifiées.<sup>15e,19</sup> Schreiber et collaborateurs ont rapporté des oligomères constitués d'acides  $\gamma$ -aminés  $\alpha,\beta$ -insaturés, aussi appelés des polypeptides vinylés **A** et **B** (Figure 5).<sup>20</sup> Ils ont observé que les  $\gamma$ -peptides de type **A** et **B** donnent des feuillets parallèles et antiparallèles respectivement. Les travaux de Seebach<sup>19a</sup> et Hanessian<sup>15e</sup> ont démontré que les oligomères monosubstitués de type **C**, **D** et **E** forment des hélices 2.6<sub>14</sub> en solution. La nomenclature 2.6<sub>14</sub> décrit une hélice comprenant 2.6 acides aminés par tour et 14 atomes dans la boucle formée d'un pont hydrogène entre le premier C=O et le troisième H-N. Les  $\gamma$ -peptides composés de résidus 2,4-disubstitués avec une stéréochimie relative *anti* **F** et de résidus 2,3,4-trisubstitués de type **H** forment aussi les hélices 2.6<sub>14</sub>, mais sont beaucoup plus stables.<sup>21</sup> Selon Hanessian<sup>15f</sup> les résidus 2,4-disubstitués ayant une configuration relative *syn* **G** forment plutôt des tours. L'influence des substituants avec des hétéroatomes sur la conformation

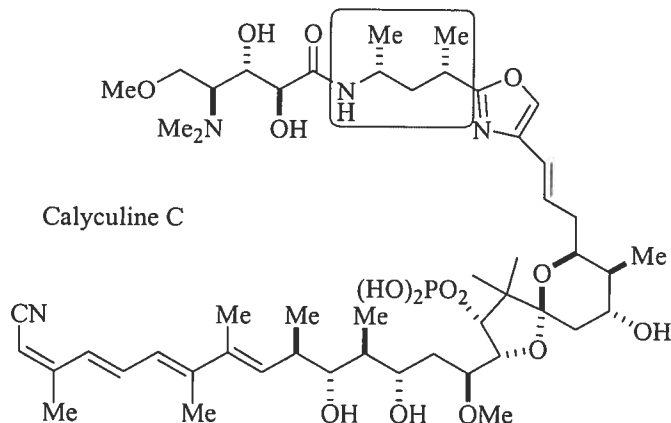
des  $\gamma$ -peptides a été étudiée avec les oligomères de type **I** et **J** (Figure 5).<sup>21</sup> Cependant, la structure secondaire de ces oligomères n'a pas encore été élucidée.

**Figure 5** Les différents acides  $\gamma$ -aminés et leur structure secondaire.



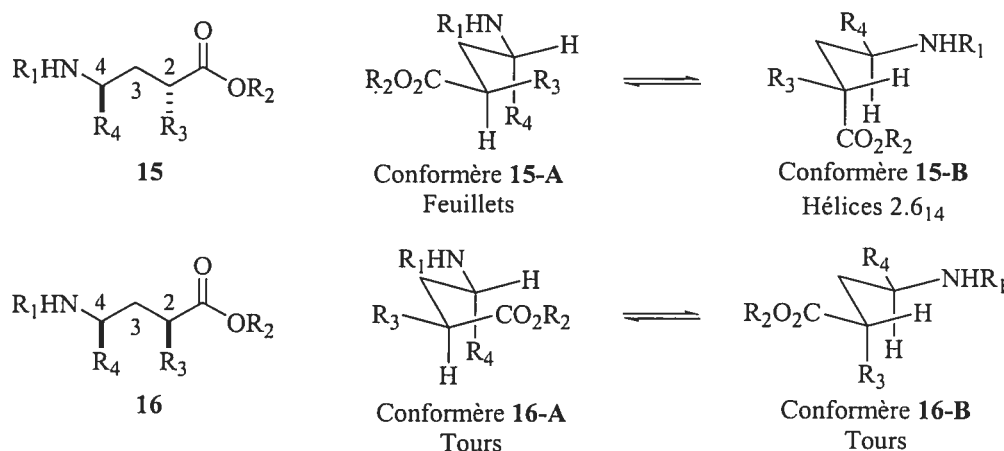
Selon Seebach,<sup>22</sup> les résidus des acides  $\gamma$ -aminés 2,4-disubstitués démontrent aussi de fortes préférences conformationnelles dans les molécules non peptidiques telles que la Calyculine C<sup>23</sup> (Figure 6) et la Bléomycine (Figure 3).

**Figure 6 Calyculine C.**



Hoffmann *et al.*<sup>24</sup> ont expliqué cette observation par la synthèse de différents dérivés des acides  $\gamma$ -aminés 2,4-disubstitués et par l'étude de leurs conformations en solution par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ . Seulement deux conformères pour chaque acide  $\gamma$ -aminé, obtenus par la rotation des liens  $\text{C}_2\text{-C}_3$  et  $\text{C}_3\text{-C}_4$ , sont retenus car ils ne possèdent pas d'interactions *syn*-pentane défavorables (Figure 7). Cette préférence conformationnelle intrinsèque des résidus des acides  $\gamma$ -aminés 2,4-disubstitués est utile pour la conceptualisation de nouveaux  $\gamma$ -peptides ayant des structures secondaires définies. L'acide  $\gamma$ -aminé 2,4-disubstitué *anti* **15** peut former des feuillets (conformère **15-A**) et des hélices  $2.6_{14}$  (conformère **15-B**).<sup>22</sup> Dans le cas où les substituants sont *syn* **16** (Figure 7), les deux conformères **16-A** et **16-B** les plus stables forment des tours. Cette étude conformationnelle de l'acide  $\gamma$ -aminé 2,4-disubstitué *syn* **16** effectuée par Hoffmann<sup>24</sup> concorde avec les observations de Hanessian.<sup>15f</sup>

**Figure 7** Conformations des acides  $\gamma$ -aminés 2,4-disubstitués et leur structure secondaire.



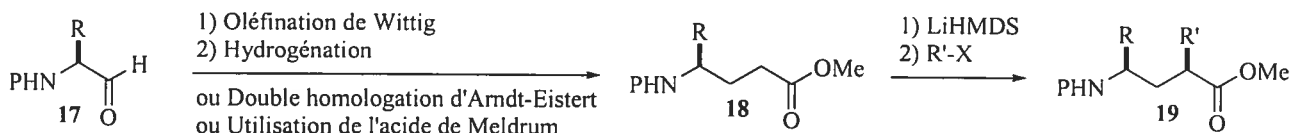
Des tests avec tous les types d'enzymes protéolytiques (de mammifères, microorganismes ou levures) et des expériences *in vivo* (souris, rats, insectes, plantes) démontrent que les  $\gamma$ -peptides sont stables aux protéolyses.<sup>25</sup> La présence additionnelle de liens carbone-carbone des nouveaux peptides n'a pas augmenté la liberté de rotation des liens ni désordonné les structures secondaires comme les spécialistes l'avaient prévu. Au contraire, le grand niveau de prédiction et la stabilité des conformations des  $\beta$  et  $\gamma$ -peptides les rendent attirants pour le développement de nouveaux médicaments.

## 2. Méthodes connues pour la synthèse des acides $\gamma$ -aminés disubstitués et trisubstitués

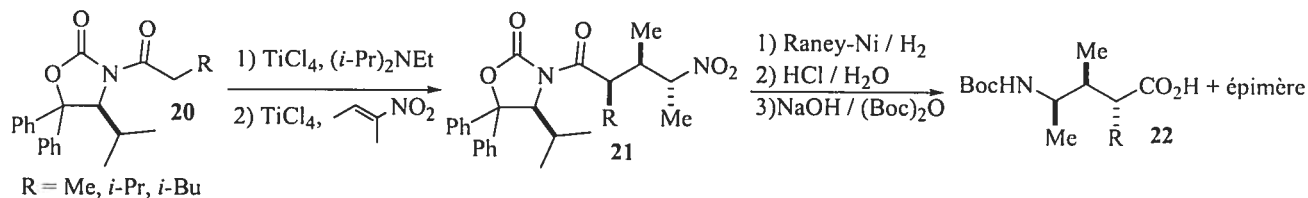
Pour l'obtention des acides  $\gamma$ -aminés substitués, Seebach a eu recours à des méthodes spécifiques pour chaque motif. L'acide aminé monosubstitué en position 4 **18** est obtenu par une oléfination de Wittig à partir de l'aldéhyde **17** suivie d'une hydrogénation (Schéma 3). Des routes alternatives consisteraient à utiliser, dans un premier temps, une double homologation d'Arndt-Eistert<sup>26</sup> ou l'acide de Meldrum.<sup>25</sup> Puis, l'alkylation de **18** via un énolate de lithium permettrait d'obtenir l'ester  $\gamma$ -aminé **19** substitué en positions 2 et 4 (Méthode 1).<sup>22</sup>

### Schéma 3 Synthèse des acides $\gamma$ -aminés 2,4-disubstitués et 2,3,4-trisubstitués.

#### Méthode 1 (2,4-Disubstitué):

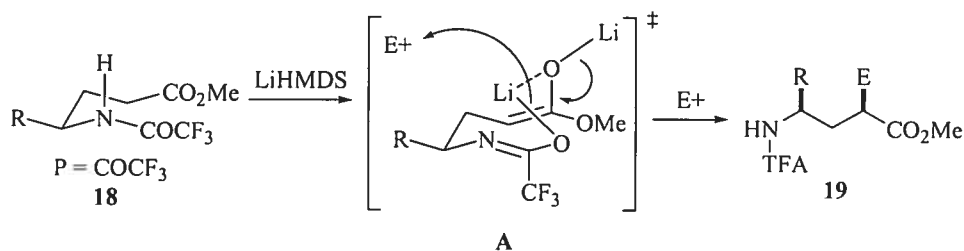


#### Méthode 2 (2,3,4-Disubstitué):



La haute diastéréosélectivité de l'alkylation a déjà été rapportée par Hanessian et Schaum (Schéma 4).<sup>27</sup> La réaction passe par un état de transition dianionique de type Zimmerman-Traxler. L'attaque de l'énolate par l'état de transition **A**<sup>28</sup> donne le produit **19** avec d'excellentes sélectivités (95 : 5).

### Schéma 4 Rationalisation de la sélectivité du produit 19.



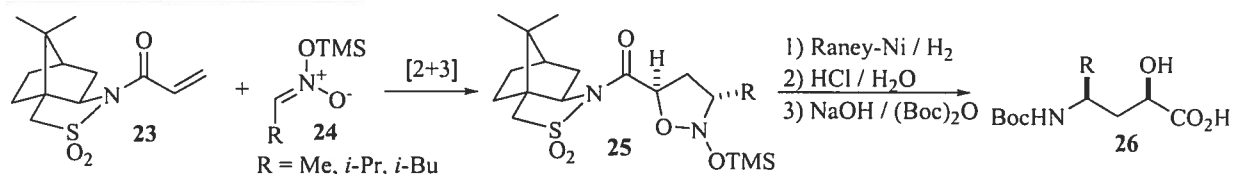
Dans le cas de l'acide  $\gamma$ -aminé trisubstitué en positions 2, 3 et 4, l'addition d'un énolate de titane (Schéma 3, Méthode 2) dérivé de l'acyloxazolidinone chiral **20**, sur le (*E*)-2-nitrobut-2-ène, mène au produit **21** avec des rapports variant de 4 : 1 à 6 : 1.<sup>21</sup> Un désavantage de cette méthode est que l'hydrogénation catalytique avec le Nickel de Raney mène à une épimérisation du produit **22**.

Les dérivés de l'acide  $\gamma$ -aminé- $\alpha$ -hydroxylé **26** (Schéma 5, Méthode 1) ont été obtenus par une cycloaddition 1,3-dipolaire<sup>19c,29</sup> entre l'acrylcamphorsultame **23** et un

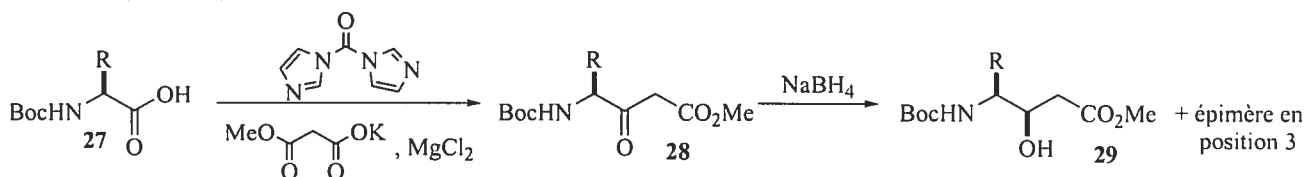
nitronate triméthylsilylé **24** avec de bonnes sélectivités (r.d.  $\geq 98 : 2$  et r.e.  $\geq 90 : 10$ ). Par ailleurs, la synthèse de l'isomère  $\beta$ -hydroxy **29** (Schéma 5, Méthode 2) est effectuée à l'aide de l'acide aminé protégé d'un Boc **27** qui est converti en  $\beta$ -oxo ester **28**. Une réduction à l'aide de  $\text{NaBH}_4$  mène ensuite au produit **29** et à son épimère en position 3.<sup>19c</sup>

### Schéma 5 Synthèse des acides $\gamma$ -aminés- $\alpha$ et $\beta$ -hydroxylés.

Méthode 1 ( $\alpha$ -hydroxy- $\gamma$ -substitué):



Méthode 2 ( $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -substitué):



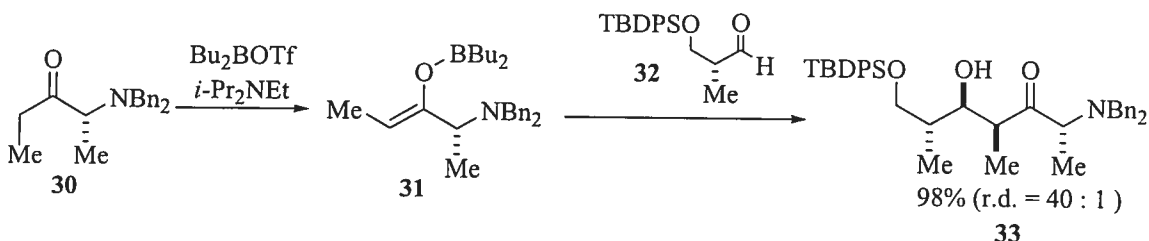
## 3. Méthodes connues pour l'élaboration des 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle

La méthode la plus employée pour la synthèse des alcools  $\alpha$ -aminés et des acides 4-amino-3-hydroxylés implique une double induction, c'est-à-dire que le substrat et le réactif de départ sont tous deux chiraux. Cette stratégie peut cependant conduire à des sélectivités mitigées lorsque ces réactifs chiraux n'induisent pas la sélectivité dans le même sens («mismatch»).

Il y a tout d'abord la méthodologie développée par Paterson<sup>30</sup> qui implique une réaction d'aldolisation entre un (*Z*)-énolate de bore **31** dérivé d'une cétone  $\alpha$ -aminée **30**<sup>31</sup> et un aldéhyde  $\alpha$ -chiral **32** (Schéma 6). Dans l'état de transition de l'aldolisation, le puissant biais facial intrinsèque de l'énolate est renforcé par la stéréoinduction 1,2

provenant de l'aldéhyde.<sup>32</sup> Ce cas «match» a donné le produit désiré **33** avec un rendement de 98% et une diastéréosélectivité de 40 : 1.

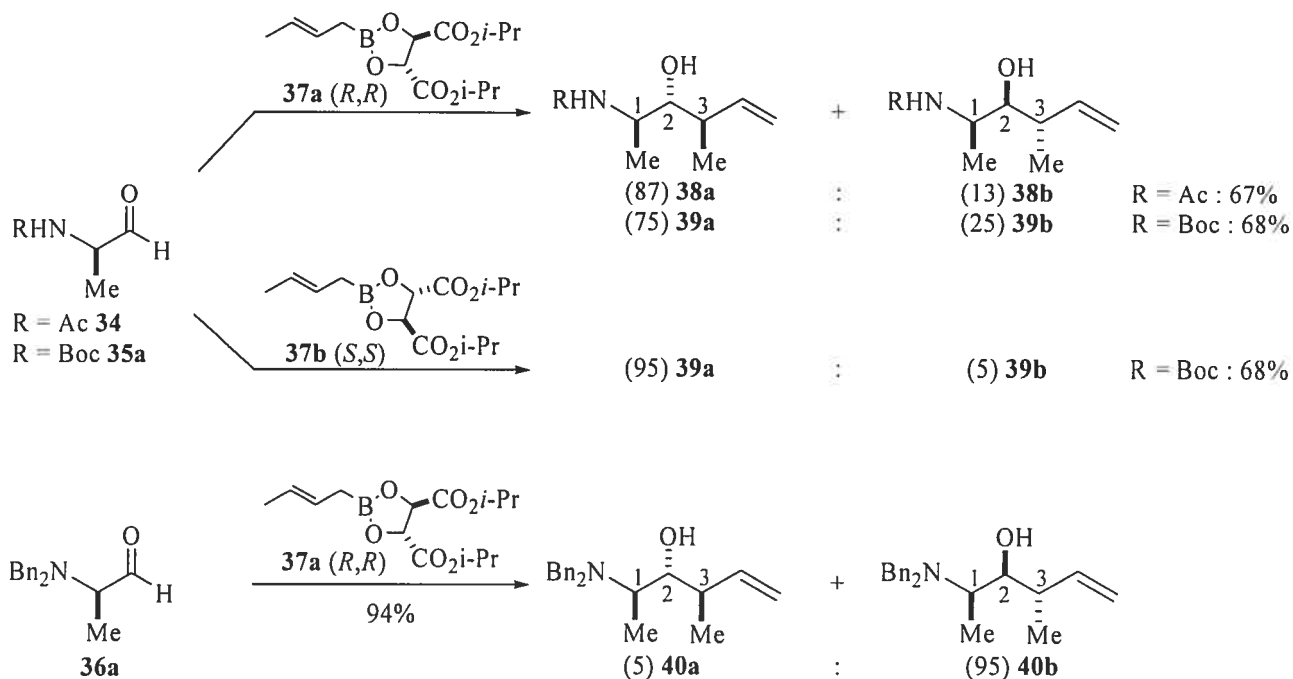
**Schéma 6 Aldolisation d'un aldéhyde  $\alpha$ -aminé avec un énoate de bore chiral.**



Roush<sup>33</sup> utilise la réaction de crotylboration développée dans son laboratoire, qui consiste à additionner un (*E*)-crotylboronate dérivé du tartrate diisopropyle (**37a** et **37b**) sur un aldéhyde  $\alpha$ -aminé (Schéma 7). La réaction des aldéhydes monoprotégés **34** ou **35a** avec le crotylboronate de configuration (*R,R*) **37a** donne les produits 1,2-*anti*-2,3-*anti* (**38a** et **39a**) avec des sélectivités moyennes, ce qui représente un cas de «mismatch». Par ailleurs, le crotylboronate de configuration (*S,S*) **37b** mène aux mêmes produits avec une meilleure sélectivité (cas «match»). Dans le cas où le *N,N*-dibenzylalaninal **36a** est utilisé avec le crotylboronate (*R,R*), le diastéréoisomère 1,2-*syn*-2,3-*anti* (**40b**) est obtenu majoritairement. Il est intéressant de noter que la nature du groupe protecteur sur la fonction amine est le facteur qui influence le plus fortement l'issue stéréochimique de la réaction. En effet, alors que le produit majoritaire **38a** (1,2-*anti*-2,3-*anti*) est obtenu à partir de l'aldéhyde *N*-acétylé, le produit majoritaire **40b** (1,2-*syn*-2,3-*anti*) dérive de l'aldéhyde *N,N*-dibenzylé pour la réaction impliquant le crotylboronate (*R,R*). D'autre part, la réaction du même aldéhyde **35a** avec chacun des deux crotylboronates donne le même produit majoritaire **39a**. Il s'agit donc d'une réaction sous contrôle du substrat.

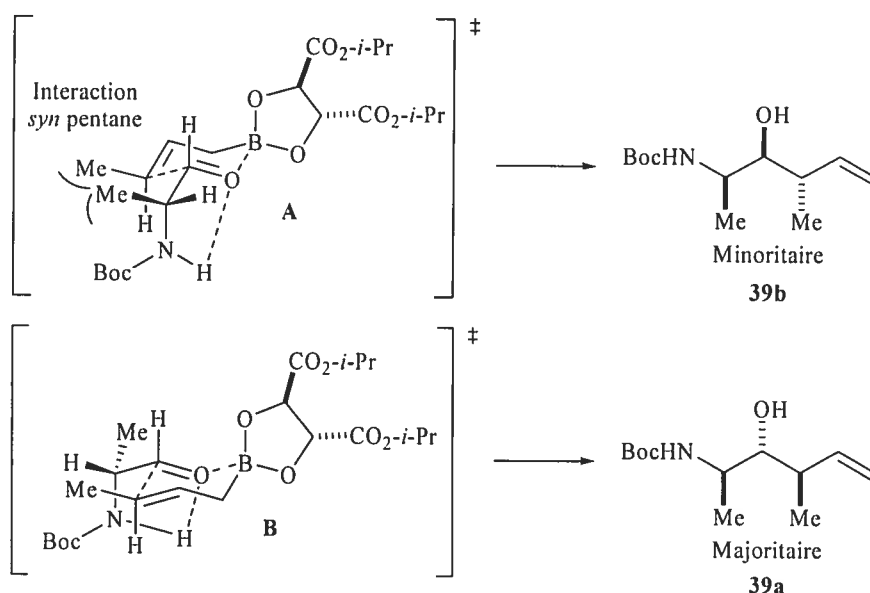


## Schéma 7 Crotylboration de Roush.



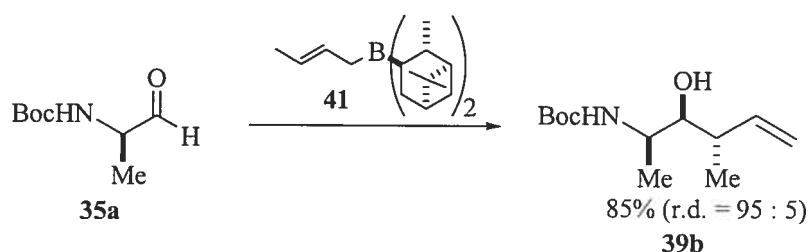
Les sélectivités obtenues peuvent être rationalisées par des états de transition de type Zimmerman-Traxler lors de l'addition de l'allylboronate de Roush (Schéma 8).<sup>34</sup> La conformation de l'aldéhyde est d'abord rigidifiée par un pont hydrogène entre le proton de l'amine et l'oxygène de l'aldéhyde. Ce phénomène empêche la rotation du lien C<sub>C=O</sub> et C<sub>C-N</sub>. Dûe à l'absence d'interaction *syn*-pentane, l'état de transition **B** est favorisé comparativement à l'état de transition **A** suggéré pour la formation du produit minoritaire 39b.

**Schéma 8 États de transition lors de l'addition de l'allylboronate au *N*-Boc-alaninal.**



La méthodologie asymétrique de crotylboration de Brown a aussi été exploitée par d'autres groupes de recherche.<sup>13,33a,35</sup> Par exemple, l'alcool aminé **39b** est obtenu avec un rendement de 85% et un rapport de 95 : 5 (Schéma 9).<sup>33b</sup>

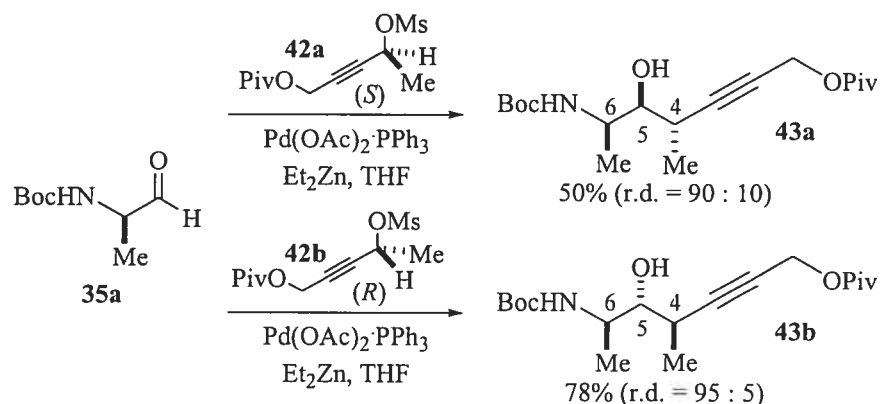
**Schéma 9 Crotylboration de Brown.**



Marshall<sup>34</sup> a examiné les additions d'allényle de zinc sur des *N*-Boc-alaninals (Schéma 10). Les diastéréoisomères obtenus sont les mêmes que ceux issus de l'utilisation du crotylboronate de Roush. Inversement à Roush, Marshall utilise un seul aldéhyde **35a** comme produit de départ, c'est-à-dire sans modifier le groupement

protecteur de l'amine. Ainsi, le contrôle du réactif dicte les sélectivités observées, contrairement à la crotylboration de Roush.

**Schéma 10 Addition d'allényles métalliques chiraux de Marshall.**

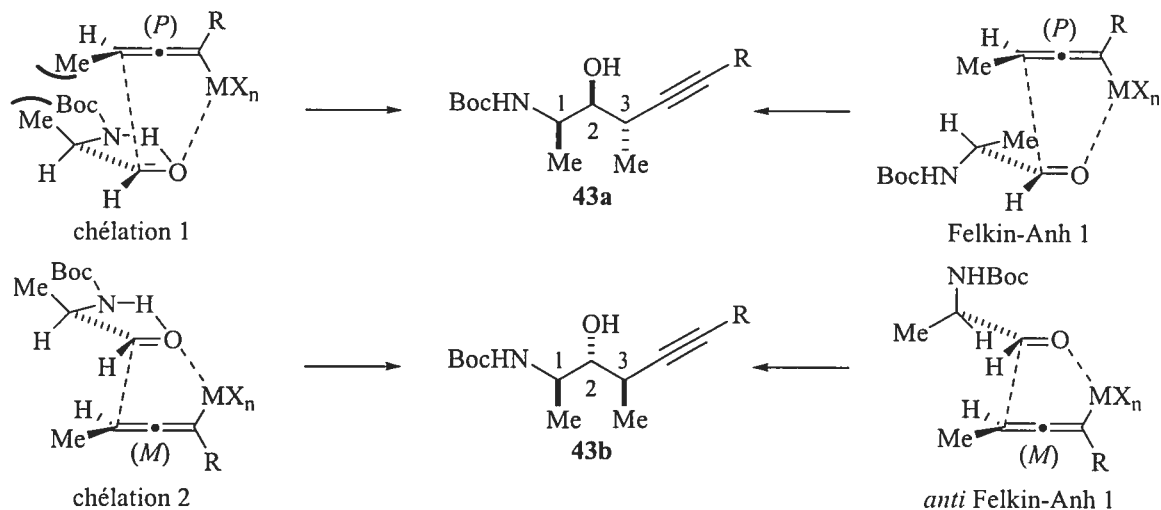


L'avantage de cette stratégie par rapport à celle de Roush est que l'arrangement linéaire d'un allène ne comporte pas d'interaction *syn*-pentane (Schéma 11). L'obtention du premier produit **43a** provient du contrôle Felkin-Anh 1 avec le (*P*)-allényle. Dans un conformère ayant un pont hydrogène entre le proton de l'amine et le carbonyle (chélation 1), le méthyle de l'aldéhyde défavorise l'approche du (*P*)-allényle vers la face *si* de l'aldéhyde. L'addition du (*M*)-allényle sur le (*R*)-alaninal par la face *re* de l'aldéhyde dans un conformère avec (chélation 2) ou sans pont hydrogène (*anti* Felkin-Anh 1) ne présente aucune interaction défavorable, ce qui conduit au produit 1,2-*anti*-2,3-*anti* **43b**.

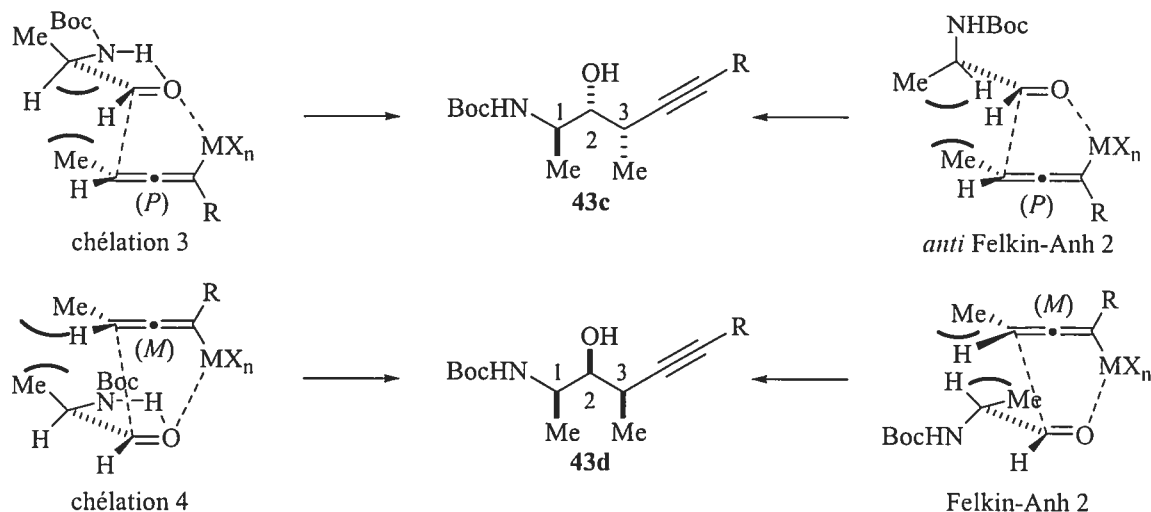
Les produits **43c** et **43d** ne peuvent être obtenus sélectivement car ils proviennent des cas de «mismatch». L'attaque du (*P*)-allényle par la face *re* (chélation 3 et *anti* Felkin-Anh 2) et celle du (*M*)-allényle par la face *si* (chélation 4 et Felkin-Anh 2) souffrent toutes d'une interaction stérique défavorable entre le méthyle de l'allényle et le substituant de l'aldéhyde.

**Schéma 11 États de transition lors de l'addition d'un allényle métallique au *N*-Boc-alaninal 35a.**

Cas de match:

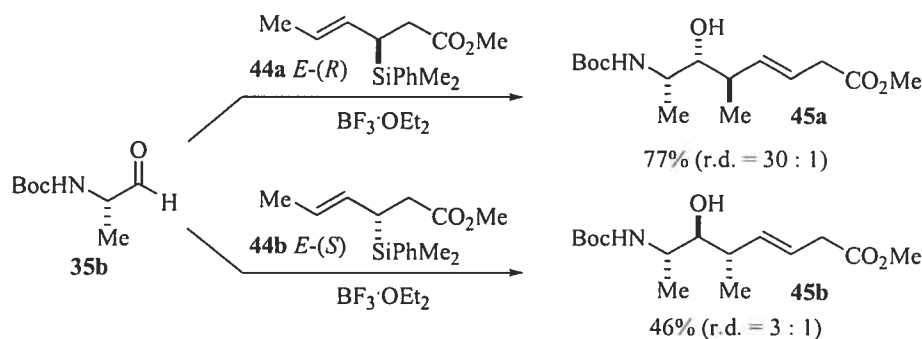


Cas de mismatch:



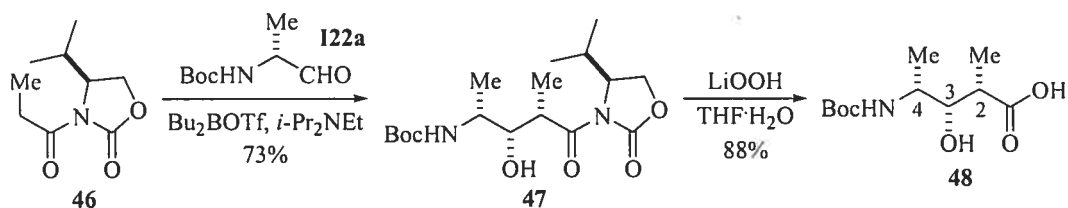
La crotylation de Panek<sup>36</sup> conduit à des alcools aminés vicinaux **45a** et **45b**. Le *E*-(*R*) crotylsilane **44a** donne une excellente sélectivité, tandis que son analogue *E*-(*S*) **44b** mène à un cas de «mismatch» avec l'aldéhyde chiral **35b** (Schéma 12). Des états de transition ouverts synclinaux permettent de rationaliser les résultats observés.<sup>36</sup>

### Schéma 12 Crotylation de Panek.



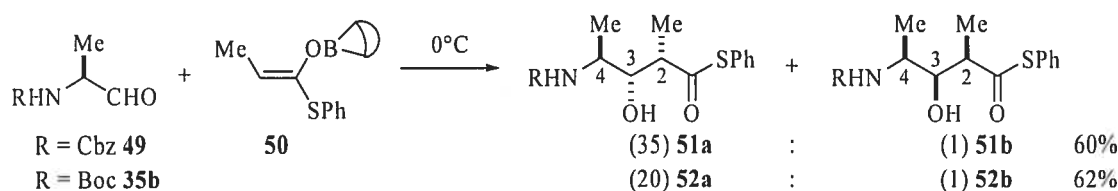
Lors des études portant sur la synthèse de la Bléomycine A, l'auxiliaire d'Evans<sup>37</sup> a été employé pour générer l'énolate de bore de géométrie *Z* (Schéma 13). Une condensation entre ce dernier avec le *N*-Boc-alaninal **35a** permet d'accéder au motif 2,3-*syn*-3,4-*syn* (**48**).<sup>38</sup>

### Schéma 13 Utilisation de l'auxiliaire chiral d'Evans.



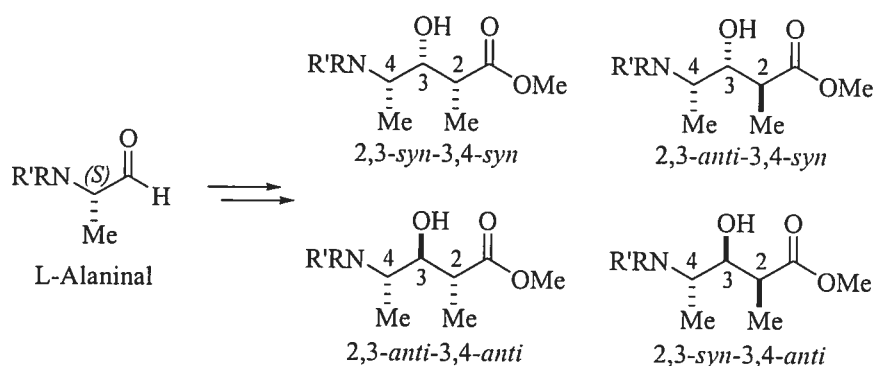
Umezawa et collaborateurs ont pour leur part développé une aldolisation avec un éther d'énol de bore encombré **50** sous contrôle du substrat.<sup>12</sup> Ils ont ainsi obtenu l'acide  $\gamma$ -aminé trisubstitué 2,3-*syn*-3,4-*anti* **51a** et **52a** avec des groupements protecteurs tels que Cbz et Boc sur l'amine de l'alaninal de départ (Schéma 14). Les sélectivités des produits obtenus sont expliquées par des états de transition cycliques à six membres.<sup>12</sup>

### Schéma 14 Aldolisation avec un énélate de bore et un aldéhyde $\alpha$ -aminé chiral.



Malgré les nombreuses méthodes connues, il serait avantageux de développer une nouvelle méthodologie afin de synthétiser les 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle car ces stratégies rencontrent certains problèmes et limitations. Tel que mentionné auparavant, la présence de réactifs et de substrats chiraux dans la même réaction mène à des cas «mismatch» possibles. De plus, les réactions d'aldolisation nécessitent un contrôle de la géométrie de l'énolate employé, ce qui augmente le degré de difficulté au niveau de la diastéréosélectivité. Finalement, aucune des méthodes décrites ci-dessus n'est assez versatile pour conduire sélectivement à chacun des quatre diastéréoisomères illustrés dans le schéma 15. Nous nous sommes donc proposés de développer une telle méthode en utilisant le L-alaninal de configuration absolue *S* comme substrat.

**Schéma 15 Les diastéréoisomères des motifs 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle à partir de la L-alaninal.**



#### 4. Approche proposée impliquant une réaction d'aldolisation de Mukaiyama et une réduction radicalaire

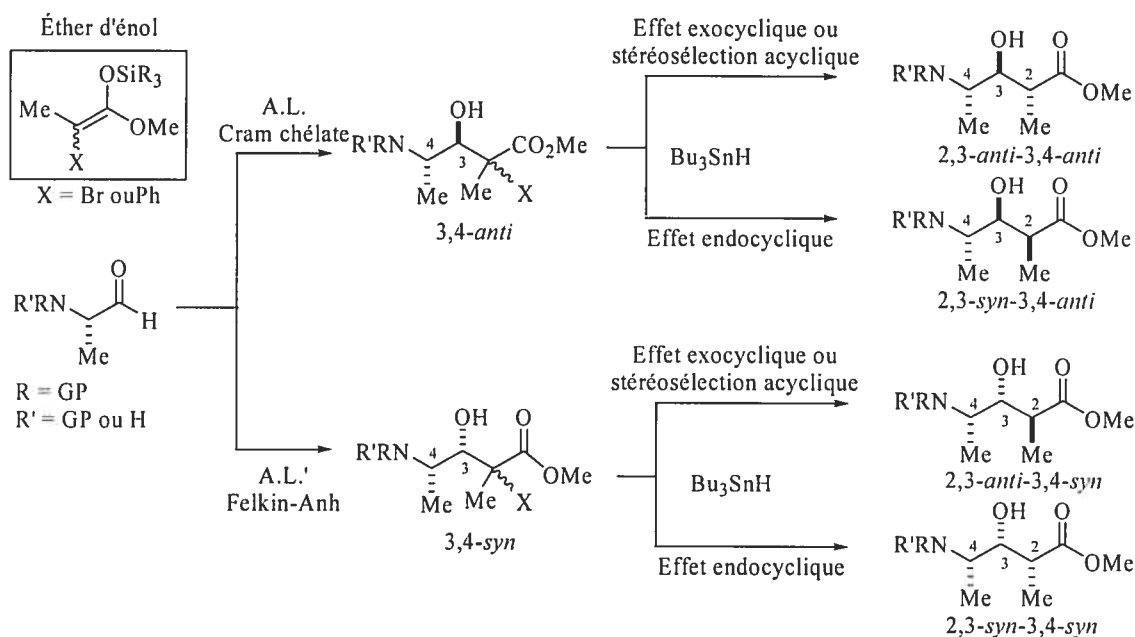
L'approche proposée dans cet ouvrage pour la synthèse diastéréosélective des quatre 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle (Schéma 16) s'inspire de celle qui mène aux motifs propionates.<sup>39</sup> Puisant dans le «pool» chiral, l'alaninal est employé contrairement aux  $\beta$ -alcoxyaldéhydes comme substrat de départ. En premier lieu, une

aldolisation de Mukaiyama avec l'alaninal et un éther d'énol tétrasubstitué conduirait aux précurseurs radicalaires. Il a été démontré que la nature de l'acide de Lewis contrôle la face d'attaque du substrat. Les produits 3,4-*anti* et 3,4-*syn* pourraient donc être obtenus sélectivement dépendamment de la nature des acides de Lewis utilisés.<sup>39</sup> Les états de transition de type Felkin-Anh et Cram chélate responsables de la formation sélective de ces produits seront discutés plus en détail au chapitre 1.

Ensuite, les adduits de Mukaiyama pourraient servir comme précurseurs à des radicaux. En brisant le lien carbone-X homolytiquement à l'aide d'un initiateur, le radical formé *in situ* réagirait lors d'une réaction de transfert d'hydrogène pour donner les quatre diastéréoisomères possibles. Similairement à l'aldolisation de Mukaiyama, l'issue stéréochimique de cette réaction serait contrôlée par un acide de Lewis.<sup>39</sup> D'une part, la stéréosélection acyclique et l'effet exocyclique mèneraient tous au produit 2,3-*anti*.<sup>39</sup> D'autre part, l'effet endocyclique génèrerait le produit majoritaire 2,3-*syn*.<sup>39</sup> Les états de transition de ces trois voies seront examinés plus en détail dans le chapitre 2.

Les diastéréosélectivités des deux étapes pourraient être contrôlées par un choix judicieux d'acides de Lewis et de groupements protecteurs de l'amine. La méthodologie sera d'abord étudiée à partir de la L-alanine. Ensuite, d'autres dérivés d'acides aminés pourraient être testés dans les conditions optimales.

**Schéma 16** Stratégie diastéréosélective proposée pour la synthèse des 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle.



L'avantage de la stratégie proposée réside dans le fait que l'induction de la stéréochimie pour chacune des deux réactions est contrôlée par le substrat. Plus précisément, c'est le centre stéréogène adjacent au centre réactionnel qui exercera ce contrôle (induction 1,2). Ainsi, l'absence de tout élément chiral sur l'énolate élimine les risques de «mismatch» entre le substrat et le réactif. Enfin, puisque la stéréochimie créée en position 2 dans la réaction de Mukaiyama est détruite lors de la formation du radical, le contrôle de la géométrie de l'énolate importe peu.



## Chapitre 1

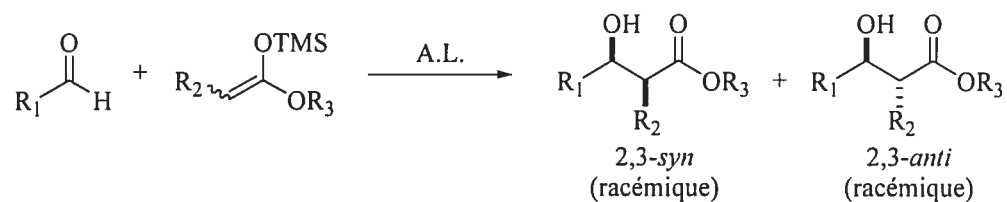
### Réaction de Mukaiyama

#### 1.1 Historique

La découverte de la condensation aldolique remonte au début du 19<sup>e</sup> siècle, soit en 1838, ce qui en fait une des plus anciennes réactions de la chimie organique.<sup>40</sup> Les réactions d'aldolisation permettent de créer des liaisons carbone-carbone et ainsi former, par exemple, des unités propionates contigues qui se retrouvent dans plusieurs produits naturels complexes tels que les antibiotiques polyéthers, macrolides et des polyéthers macrocycliques.<sup>41</sup> La réaction représente un outil puissant dans le domaine de la synthèse organique, c'est pourquoi elle a été étudiée et modifiée par plusieurs chercheurs.<sup>42</sup>

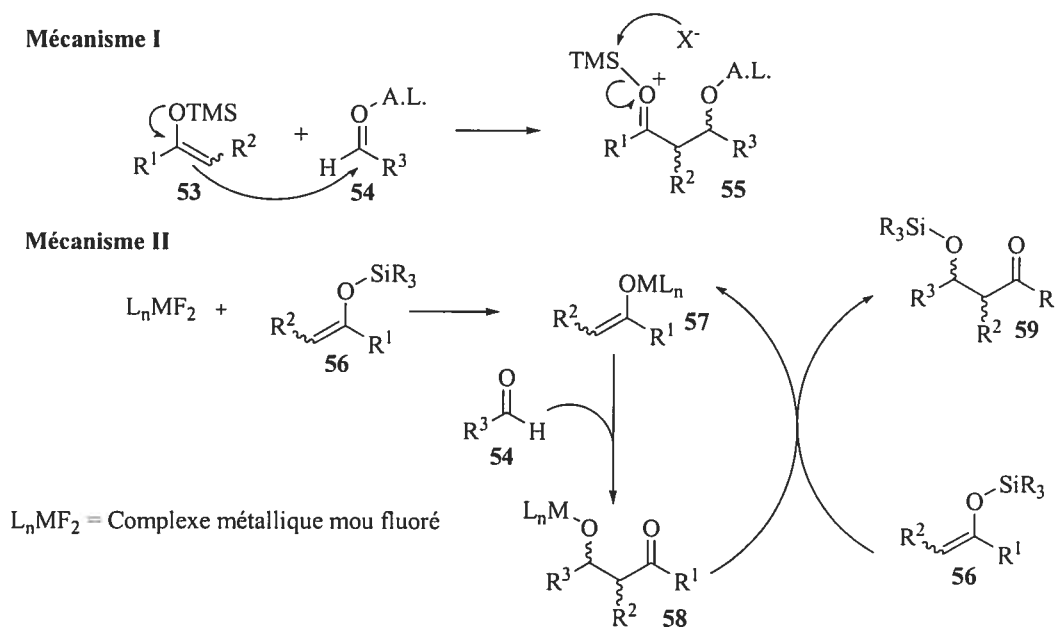
En 1973-74, une modification a été apportée à la réaction d'aldolisation par Mukaiyama.<sup>43</sup> Celle-ci consistait à remplacer les énolates anciennement utilisés par un éther d'énol silylé (Schéma 17). Le substrat doit être préalablement activé par un acide de Lewis avant de réagir avec l'éther d'énol silylé. Aussi, en étant moins réactifs que les énolates classiques, la réaction de Mukaiyama permet des réactions d'aldolisation plus chémo- et régiosélectives.<sup>44</sup> D'autres développements ont apporté une autre dimension à la réaction de Mukaiyama en misant sur l'utilisation d'énolates<sup>45</sup> et d'acides de Lewis chiraux.<sup>46</sup>

Schéma 17 Réaction d'aldolisation de Mukaiyama.



Malgré les nombreuses études sur l'aldolisation de Mukaiyama, le mécanisme de celle-ci n'est pas encore totalement élucidé. Toutefois, un mécanisme a été suggéré conformément à certains éléments qui ont été démontrés (Schéma 18). D'abord, l'activation du carbonyle de l'aldéhyde **54** par un acide de Lewis est essentielle afin de le rendre plus électrophile et assurer sa bonne réactivité avec l'éther d'énol silylé **53**.<sup>47</sup> Après l'attaque de l'éther d'énol, il a été démontré que le lien Si-O est clivé par l'attaque d'un halogénure du milieu réactionnel sur l'atome de silicium (Schéma 18, Mécanisme I).<sup>48</sup> Une étude de spectroscopie RMN du <sup>29</sup>Si a démontré que la transméallation n'a pas lieu entre l'acide de Lewis et le silicium.<sup>49</sup> Donc, les énoles dérivés d'acides de Lewis ne sont pas impliqués dans ce premier mécanisme. Par conséquent, les états de transition cycliques de type Zimmerman-Traxler ne peuvent rationaliser la diastéréosélectivité d'une aldolisation de Mukaiyama. Un modèle d'état de transition ouvert a plutôt été considéré.

**Schéma 18 Mécanismes possibles pour la condensation aldolique de Mukaiyama.**



Une deuxième voie est suggérée dans le cas où il y a présence de métaux mous tels que Ag(I), Cu(II), Ni(II) fluorés. Carreira<sup>50</sup> a démontré qu'il y a des exemples de transméallation de l'éther d'énol silylé **56** lors de l'aldolisation de Mukaiyama pour

former des énolates de métaux mous **57** (Schéma 18, Mécanisme II). Dans ce cas, l'énolate acide de Lewis **57** attaque l'aldéhyde **54** et il y a silylation du produit de condensation **58** par une transmetalation avec l'énolate silylé **56** pour régénérer de nouveau l'énolate de métal mou **57**. Similairement à la réaction d'aldolisation classique, les énolates acides de Lewis réagissent avec l'aldéhyde en passant par un état de transition cyclique Zimmerman-Traxler.<sup>51</sup> Bien que de tels cas existent, le Mécanisme I est normalement opérationnel et les états de transition ouverts sont alors considérés (Schéma 19). Les résultats du tableau 1<sup>52</sup> illustrent les facteurs importants à considérer dans l'analyse des états de transition ouverts afin de bien rationaliser les rapports diastéréosélectifs obtenus.

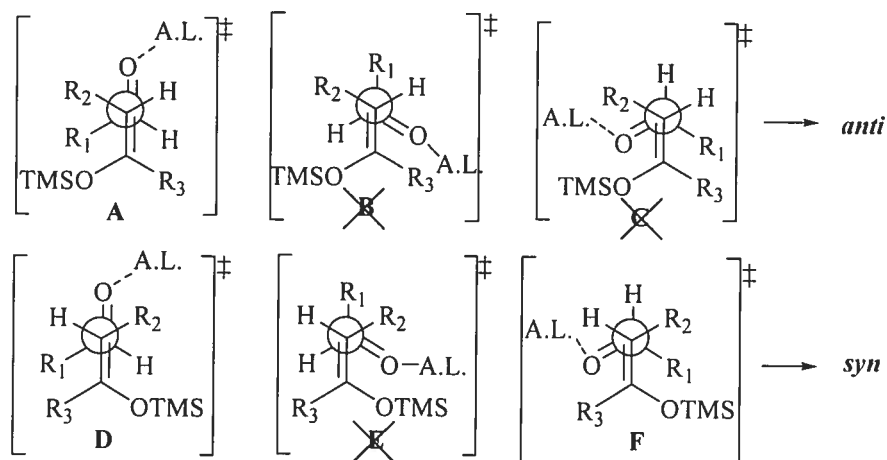
**Tableau 1 Exemples de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama avec des acétals cétènes silylés et des aldéhydes achiraux activés par différents acides de Lewis.**

Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Z/E	A.L.	<i>anti</i> : <i>syn</i>
1	<i>i</i> -Pr	Me	<i>t</i> -Bu	100/0	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	95 : 5
2	Ph	<i>t</i> -Bu	OEt	76/24	TiCl <sub>4</sub>	8 : 92
3	Ph	<i>t</i> -Bu	OEt	5/95	TiCl <sub>4</sub>	8 : 92
4	BnO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Ph	100/0	TiCl <sub>4</sub>	10 : 90
5	BnO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Me	Ph	0/100	TiCl <sub>4</sub>	10 : 90

Dans tous les états de transition considérés (Schéma 19, **A** à **F**), l'acide de Lewis se coordonne avec l'oxygène du carbonyle de façon *cis* par rapport à l'atome d'hydrogène de l'aldéhyde. Les états de transition synclinaux **C** et **E** sont écartés dû aux interactions dipôle-dipôle défavorables entre le carbonyle de l'aldéhyde et l'éther silylé. De plus, les interactions stériques entre R<sub>3</sub> et l'acide de Lewis mène à l'élimination de **B**. Lorsque R<sub>3</sub> est volumineux (Tableau 1, Entrée 1), une bonne sélectivité *anti* est observée car l'état de transition **A** est favorisé par rapport à **D** (interactions entre R<sub>3</sub> et R<sub>1</sub>) et **F**

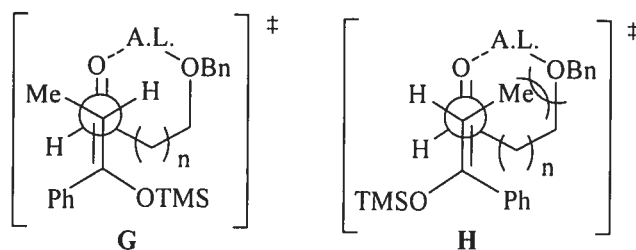
(interactions entre  $R_3$  et le carbonyle de l'aldéhyde). Par contre, si  $R_2$  est gros et  $R_3$  est remplacé par OEt (Tableau 1, Entrées 2 et 3), la diastéréosélectivité est inversée et le produit *syn* est obtenu. L'état de transition **D** serait alors plus bas en énergie que **A** et **F** qui souffrent d'une interaction gauche entre  $R_1$  et  $R_2$ .

**Schéma 19** États de transition proposés lors de l'addition d'un énolate silylé sur un aldéhyde achiral activé par un acide de Lewis.



Lorsque l'aldéhyde possède un autre site de coordination (OBn), il est possible pour l'acide de Lewis de former un complexe bidentate, soit un cycle à six chaînons, pour favoriser la sélectivité *syn* (Tableau 1, Entrées 4 et 5). L'état de transition **G** est alors favorisé par rapport à **H** (Figure 8), indépendamment de la géométrie de l'éther d'énol, dû à l'interaction stérique entre le méthyle de l'éther d'énol et le méthylène de l'aldéhyde.

**Figure 8** États de transition pour la réaction de Mukaiyama sous le contrôle de la chélation.



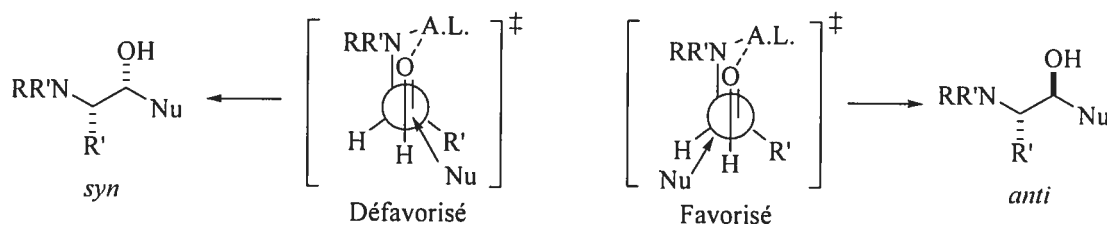
## 1.2 Utilisation d'aldéhydes aminés chiraux dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama

Le «pool chiral» des acides  $\alpha$ -aminés naturels a été exploité par plusieurs groupes en chimie organique.<sup>53</sup> Ces molécules s'avèrent une excellente source pour synthétiser des produits optiquement actifs. La famille des acides aminés fournit une panoplie de molécules azotées chirales. En convertissant ces acides  $\alpha$ -aminés en aldéhyde  $\alpha$ -aminés protégés, il est possible de former des liaisons carbone-carbone en utilisant des réactions telles qu'une condensation aldolique ou une addition de réactifs organométalliques. Ce qui nous intéresse en premier lieu dans cet ouvrage est la réaction d'aldolisation de Mukaiyama stéréocontrôlée avec les aldéhydes  $\alpha$ -aminés.

Comme il a été fait mention dans la section 4 de l'introduction, notre approche repose sur une stratégie d'induction 1,2 qui emploie un aldéhyde portant un centre chiral en  $\alpha$  du carbonyle. Contrairement aux cas de stéréosélection simple illustrés au tableau 1 et au schéma 19, l'analyse des états de transition doit maintenant tenir compte d'un facteur additionnel, soit la présence de ce centre chiral.

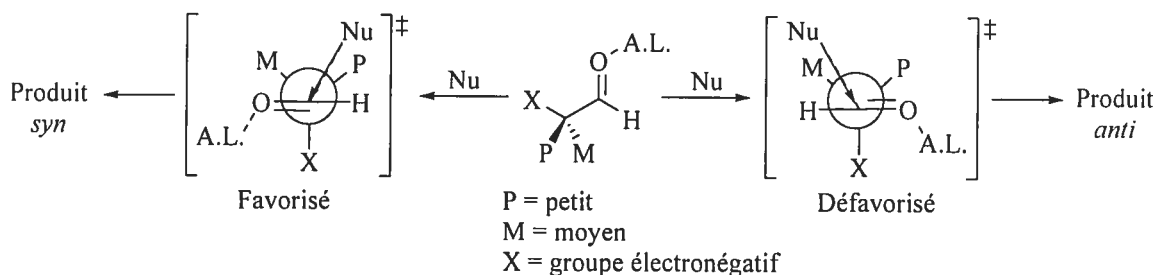
L'issue stéréochimique de l'aldolisation de Mukaiyama repose alors sur deux facteurs principaux, soit le groupe protecteur sur l'amine et la nature de l'acide de Lewis. Lorsque le groupe protecteur permet une complexation de l'amine, l'utilisation d'un acide de Lewis bidentate conduit à l'établissement d'un cycle temporaire où l'addition du nucléophile s'effectue sur la face la moins encombrée de l'aldéhyde. Le produit *anti* est ainsi obtenu via un état de transition de type Cram chélate (Schéma 20).

**Schéma 20 États de transition de type Cram chélate pour une attaque nucléophile sur un aldéhyde  $\alpha$ -aminé chiral.**



Inversement, l'utilisation d'un acide de Lewis monodentate conduit normalement au produit *syn* via un état de transition de type Felkin-Anh (Schéma 21). La rationalisation du modèle d'état de transition de type Felkin-Anh vient de l'hypothèse que l'attaque du nucléophile, qui possède une HOMO de haute énergie, est stabilisée par la présence d'une orbitale antiliante  $\sigma^*$  à proximité de la trajectoire d'attaque. Une telle interaction devient possible lorsqu'un substituant électronégatif (F, Br, Cl, OR, NR<sub>2</sub>, etc.) du centre chiral en  $\alpha$ , qui possède une orbitale  $\sigma^*$  de basse énergie, s'oriente de façon perpendiculaire au lien  $\pi$  du carbonyle. Il en résulte une conjugaison entre l'orbitale  $\pi^*$  du carbonyle et l'orbitale  $\sigma^*$  du substituant électronégatif, ce qui abaisse l'énergie de la LUMO et maximise l'interaction avec la HOMO du nucléophile. Suivant la trajectoire de «Burgi-Dunitz», l'attaque du nucléophile s'effectue de façon à minimiser l'interaction stérique avec le substituant moyen «M» pour générer le produit *syn* (Schéma 21).

**Schéma 21 États de transition du modèle de Felkin-Anh.**

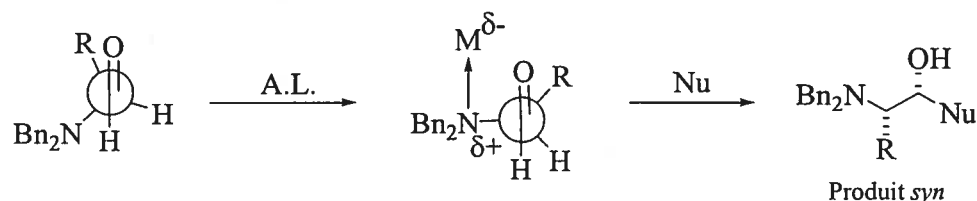


Outre la nature de l'acide de Lewis, le choix du groupement protecteur sur l'amine peut exercer une grande influence sur l'issue stéréochimique de la réaction,

comme il a été démontré dans plusieurs études. Certains groupements protecteurs sont peu utilisés. C'est le cas du *tert*-butoxycarbonyle (Boc) qui conduit à l'épimérisation de l'aldéhyde.<sup>5,54,55</sup> Ce problème a été solutionné par Lubell et collaborateurs<sup>55</sup> qui ont employé le 9-phényl-9-fluorényle. Les réactions de Grignard et d'aldolisations sont toutefois peu sélectives avec ce groupe protecteur.<sup>54</sup> Les travaux de Reetz<sup>6,54a,b,56</sup> ont ensuite démontré que l'utilisation d'un aldéhyde *N,N*-dibenzylé peut conduire à d'excellentes sélectivités dans plusieurs types d'additions nucléophiles impliquant des réactifs à base de métaux variés. Les dérivés des aldéhydes  $\alpha$ -aminés les plus communs sont les composés dibenzylés. Ils ont été utilisés dans de nombreuses réactions d'additions organométalliques (RMgX, RLi, RTi(O-*i*-Pr)<sub>3</sub>, RTiCl<sub>3</sub>, RCeCl<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>CuLi, R<sub>2</sub>Zn, etc.).<sup>57</sup> Quelques exemples représentatifs sont illustrés au tableau 2 où les réactions démontrent une forte sélectivité pour le produit de non-chélation issu de l'état de transition de type Felkin-Anh. Malgré l'utilisation de réactifs organométalliques de magnésium, de titane et de lithium (Entrées 1, 2 et 3) ainsi que l'utilisation d'acides de Lewis bidentates lors d'aldolisations de Mukaiyama (Entrées 4 et 5), les produits issus de la chélation ne sont observés qu'en très faible quantité. Il est évident que les groupements protecteurs de l'amine ont un effet sur la stéréosélectivité car même en employant des acides de Lewis bidentates, les produits ne sont pas issus d'un état de transition de type Cram chélate.

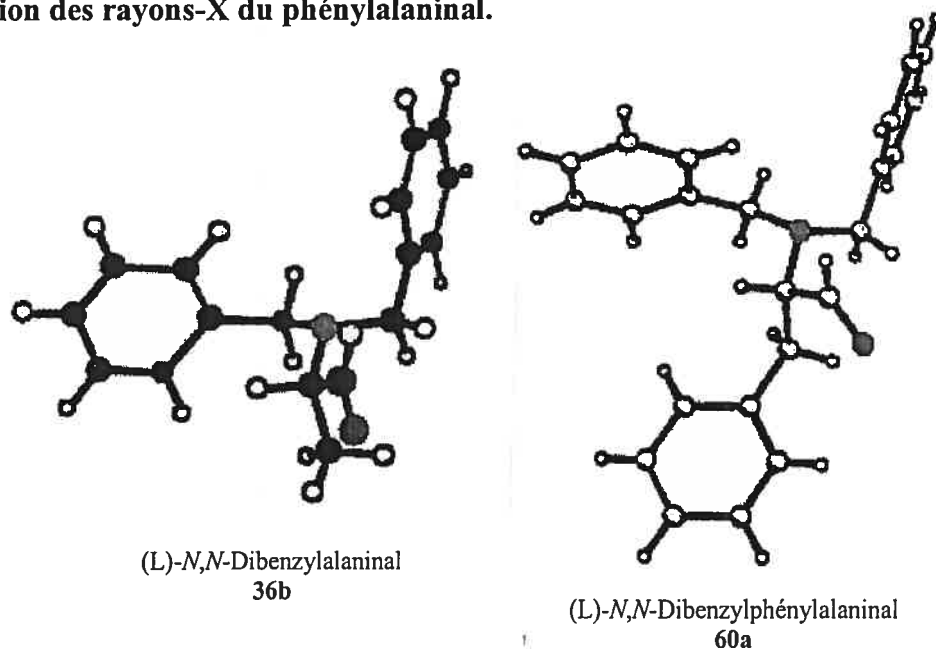
considérable de l'énergie de la LUMO du carbonyle causé par un abaissement très marqué de l'énergie de l'orbitale  $\sigma^*_{C-N}$ .<sup>56e,60</sup>

**Schéma 22 Coordination de l'amine avec un acide de Lewis.**



D'autres calculs effectués sur le *N,N*-dibenzylalaninal **36b** ( $R = Me$ ) à l'état fondamental prédisent que le conformère le plus stable (Figure 9) est semblable au conformère réactif du modèle de Felkin-Anh. Ainsi, en assumant que l'état fondamental soit corrélé à la géométrie de l'état de transition, l'attaque par le devant (côté *re*) prédominerait. Il a été impossible d'obtenir la structure rayon-X avec l'alaninal **36b**, mais celle du phénylalaninal **60a** ( $R = CH_2Ph$ ) confirme la validité de ces calculs (Figure 9).<sup>56e,60a</sup>

**Figure 9** Calcul du conformère le plus stable de l'alaninal et structure par diffraction des rayons-X du phénylalaninal.





**Tableau 2 Réactions avec des aldéhydes *N,N*-dibenzylés utilisant des réactifs achiraux.**

$\text{Bn}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{CHO} \xrightarrow{\text{Réactif}} \text{Bn}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}(\text{OH})-\text{Nu} + \text{Bn}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}(\text{OH})-\text{Nu}$

*Syn* (Sans chélation) Majoritaire      *Anti* (Avec chélation) Minoritaire

Entrée	R	Réactif	Rendement (%)	e.d. (%) <i>syn</i>	Référence
1	Me	MeMgI	87	90	54a
2	Me	MeTi(Oi-Pr) <sub>3</sub>	78	94	54a
3	<i>s</i> -Bu		82	98	56b
4	Me		nd	95	58
5	Me		nd	98	59

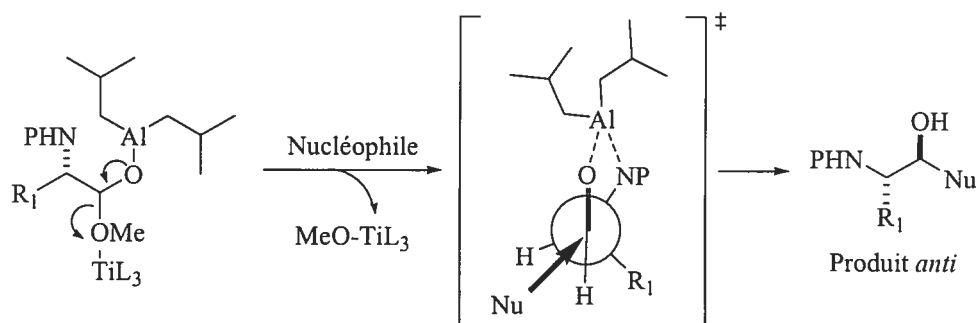
Reetz a effectué des études plus fondamentales pour expliquer l'effet des deux benzyles de l'amine sur la sélectivité. D'après le modèle de Felkin-Anh, l'amine devrait se placer perpendiculairement au lien  $\pi$ , étant le groupement le plus électronégatif. Cependant, des calculs *ab initio* ne démontrent pas l'abaissement de la LUMO du carbonyle qui serait normalement induit par l'amine parce que l'orbitale  $\sigma^*_{\text{C-N}}$  est relativement plus haute en énergie que les orbitales  $\sigma^*_{\text{C-O}}$  ou  $\sigma^*_{\text{C-Cl}}$ .<sup>56,60</sup> Reetz a donc proposé que lors des réactions impliquant des réactifs organométalliques avec ces aldéhydes  $\alpha$ -aminés, le métal se coordonne à l'atome d'azote sans former de chélate avec le carbonyle (Schéma 22) pour ainsi renforcer le contrôle Felkin-Anh. Afin de supporter son hypothèse, Reetz a calculé l'énergie de plusieurs conformères de l'aldéhyde aminé modèle  $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CHO}$  complexé avec l'acide de Lewis  $\text{BH}_3$ . Il a noté un abaissement

Expérimentalement, d'autres aldéhydes  $\alpha$ -aminés protégés sous forme de dérivés 2-isoinдолinyle, qui sont stériquement moins encombrés que les analogues *N,N*-dibenzylés et électroniquement semblables, réagissent avec MeLi, MeMgI et MeCeCl<sub>2</sub> avec des sélectivités passables. Cependant, la réaction avec Me<sub>2</sub>CuLi procure les adduits résultant de la chélation.<sup>56e,60a</sup> Ceci démontre encore une fois l'effet déterminant de la taille des groupements protecteurs. Lorsque des groupements protecteurs moins encombrés tels que les méthyles sont utilisés, les aldéhydes aminés *N,N*-diméthylés réagissent avec Me<sub>2</sub>CuLi ou des réactifs d'allylindium<sup>57</sup> avec un contrôle de chélation très élevé. Cependant, d'un point de vue synthétique, les amines *N,N*-diméthylées suscitent peu d'intérêt auprès des chercheurs. De nouvelles méthodologies conduisant aux produits Cram chélate et employant des groupes protecteurs plus versatiles demeuraient donc souhaitables. Tout récemment, le groupe du professeur Hanessian<sup>61</sup> a effectué des aldolisations avec des énolates de lithium et des éthers d'énol silylés dérivés de la  $\gamma$ -butyrolactone sur des aldéhydes *N,N*-dibenzylés. Alors que les acides de Lewis monodentates (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) et bidentates (EtAlCl<sub>2</sub>, ZnBr<sub>2</sub> et MgBr<sub>2</sub>) favorisent les produits de non-chélation, les sélectivités ont pu être inversées avec Cu(OTf)<sub>2</sub> pour donner les produits de chélation avec un rapport allant jusqu'à 11.5 : 1.

Tel que discuté ci-dessus, les aldéhydes  $\alpha$ -aminés *N,N*-dibenzylés sont des substrats inadéquats pour obtenir les produits provenant de la chélation, même avec l'utilisation d'acides de Lewis bidentates. Contrairement à leurs analogues, les  $\alpha$ -benzyloxyaldéhydes réagissent avec TiCl<sub>4</sub> et SnCl<sub>4</sub> pour former des chélates à cinq chaînons qui sont caractérisables par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C et par diffraction des rayons-X.<sup>62</sup> Il est possible de contrecarrer ce problème et de favoriser la chélation en utilisant des aldéhydes  $\alpha$ -aminés qui ne possèdent qu'un seul groupement protecteur<sup>63,64,65</sup> (Boc, Cbz, *i*-propyloxycarbonyle, tosyle, Bn, etc.). Ces derniers sont connus pour mener aux adduits *anti* lors de réactions d'aldolisation et d'addition de réactifs organométalliques.

Le groupe de Kiyooka<sup>64</sup> a notamment réalisé une réaction d'aldolisation à partir d'esters  $\alpha$ -aminés monoprotégés (Schéma 23). Dans cette séquence en tandem, l'ester est d'abord réduit par Dibal-H, puis le départ du groupement alcoxy est assisté par  $\text{TiCl}_2(\text{O-}i\text{Pr})_2$ . L'aluminium, qui active l'aldéhyde résultant, forme un complexe bidentate avec l'amine et l'attaque du nucléophile mène au produit *anti*.

**Schéma 23 Mécanisme de la séquence en tandem de Kiyooka.**



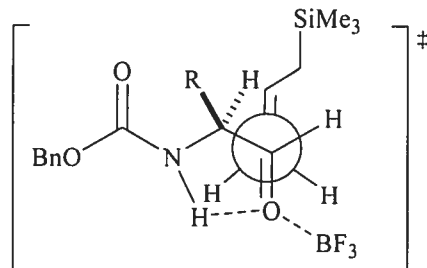
Les résultats obtenus par Kiyooka, compilés au tableau 3, démontrent que l'utilisation du Boc et du Cbz conduisent à de bons rapports en faveur du produit *anti*. D'autre part, il est intéressant de noter que les énolates tétrasubstitués donnent de meilleures sélectivités que les énolates trisubstitués (comparer Entrées 1, 2, 3 avec Entrées 4 et 5) et que les substituants  $R_1$  plus volumineux améliorent les rapports *anti*. Ceci peut s'expliquer par une meilleure discrimination faciale résultant de l'interaction entre le nucléophile et le substituant  $R_1$  dans l'état de transition.

**Tableau 3 Aldolisation avec des esters  $\alpha$ -aminés monoprotégés.**

Entrée	R <sub>1</sub>	P	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rendement (%)	r.d. ( <i>anti</i> : <i>syn</i> )
1	Me	Cbz	Me	Me	66	15 : 1
2	<i>i</i> -Pr	Cbz	Me	Me	68	<i>Anti</i> seulement
3	<i>t</i> -Bu	Boc	Me	Me	50	<i>Anti</i> seulement
4	Me	Cbz	H	Ph	53	4.6 : 1
5	<i>i</i> -Pr	Cbz	H	Ph	59	>46 : 1

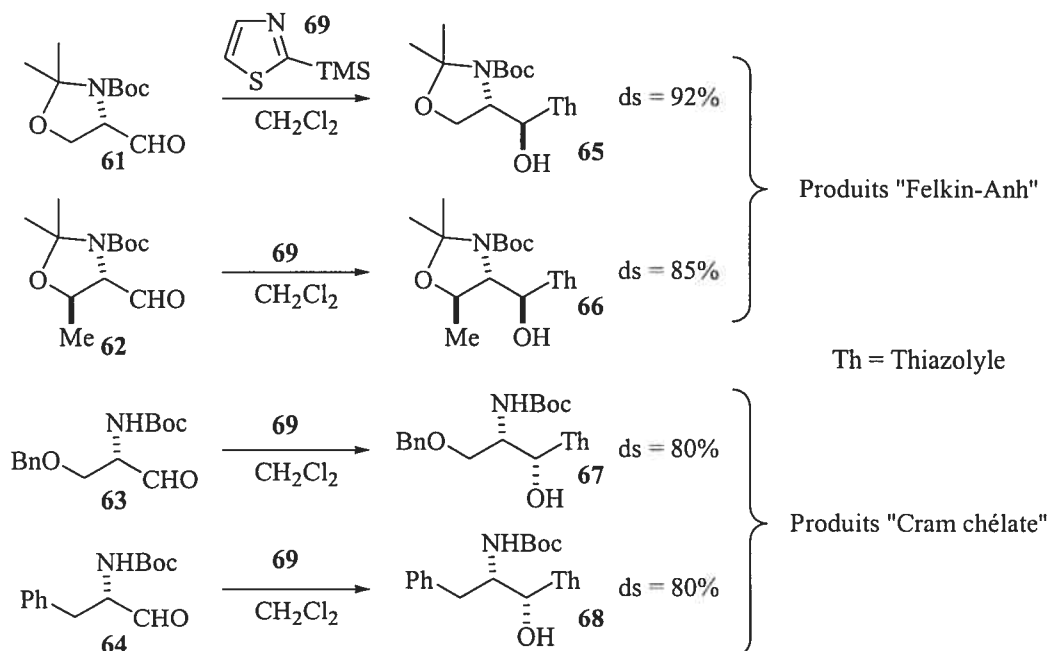
D'autres exemples d'aldolisations avec des aldéhydes  $\alpha$ -aminés monoprotégés suivent aussi la tendance à favoriser le produit provenant d'une chélation.<sup>65</sup> Hanessian a observé la formation du produit de chélation de façon exclusive en utilisant le *N*-Boc-valinal lors d'une aldolisation de Mukaiyama avec le YbFOD comme acide de Lewis.<sup>61</sup> Somfai<sup>65d</sup> a noté que l'aldolisation de Mukaiyama des aldéhydes  $\alpha$ -aminés monoprotégés par un groupement tosylate conduit aux produits de chélation, que ce soit avec l'acide de Lewis bidentate comme  $\text{TiCl}_4$  ou avec l'acide de Lewis monodentate  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ . Kiyooka<sup>66</sup> et Taddei<sup>63b</sup> ont rapporté des allylations en utilisant le *N*-Cbz-alaninal et le *N*-Boc-alaninal respectivement et ils obtiennent aussi les produits *anti* avec  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ . Ce résultat est expliqué par un pont hydrogène qui se forme entre le proton de l'amine et l'oxygène de l'aldéhyde (Figure 10).<sup>63d,67</sup> Les calculs AM1 du complexe  $\text{BF}_3$ -*N*-Cbz-alaninal rapportés par Kiyooka<sup>63c</sup> suggèrent que l'état de transition menant au produit Cram chélate est plus stable que celui du produit Felkin-Anh de 0.32 kcal/mol.

**Figure 10** État de transition de l'allylation avec le *N*-Cbz-alaninal et le  $\text{BF}_3$ .



L'importance de ponts hydrogène intramoléculaires sur la sélectivité a aussi été démontré par les travaux de Dondoni.<sup>63a</sup> Ses études portaient sur l'addition du 2-(triméthylsilyl)thiazole (2-TST) sur des aldéhydes  $\alpha$ -aminés en absence d'acide de Lewis (Schéma 24). Il est étonnant de constater à quel point le degré de substitution de l'amine affecte les sélectivités observées. En effet, les réactions effectuées avec les aldéhydes **61** et **62** mènent aux produits de Felkin-Anh, l'établissement d'un pont hydrogène intramoléculaire étant impossible dans ces deux cas. Inversement, les produits issus de la chélation sont majoritaires avec les aldéhydes **63** et **64**, où la présence du proton sur l'amine contribue à renverser la stéréosélectivité via la formation d'un cycle temporaire. Cette hypothèse a pu être vérifiée en observant une diminution de la sélectivité des réactions des aldéhydes **63** et **64** dans le THF, un accepteur de pont hydrogène.

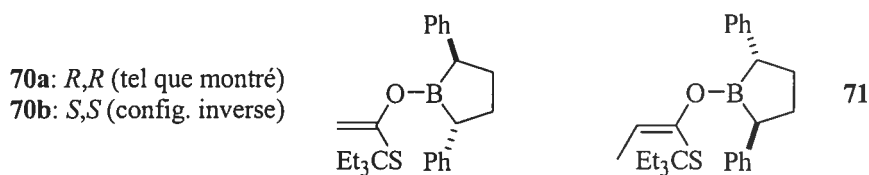
**Schéma 24 Additions du 2-(triméthylsilyl)thiazole (2-TST) sur des aldéhydes  $\alpha$ -aminés en absence d'acides de Lewis.**



### 1.3 Utilisation de réactifs chiraux dans la réaction d'aldolisation avec les aldéhydes $\alpha$ -aminés

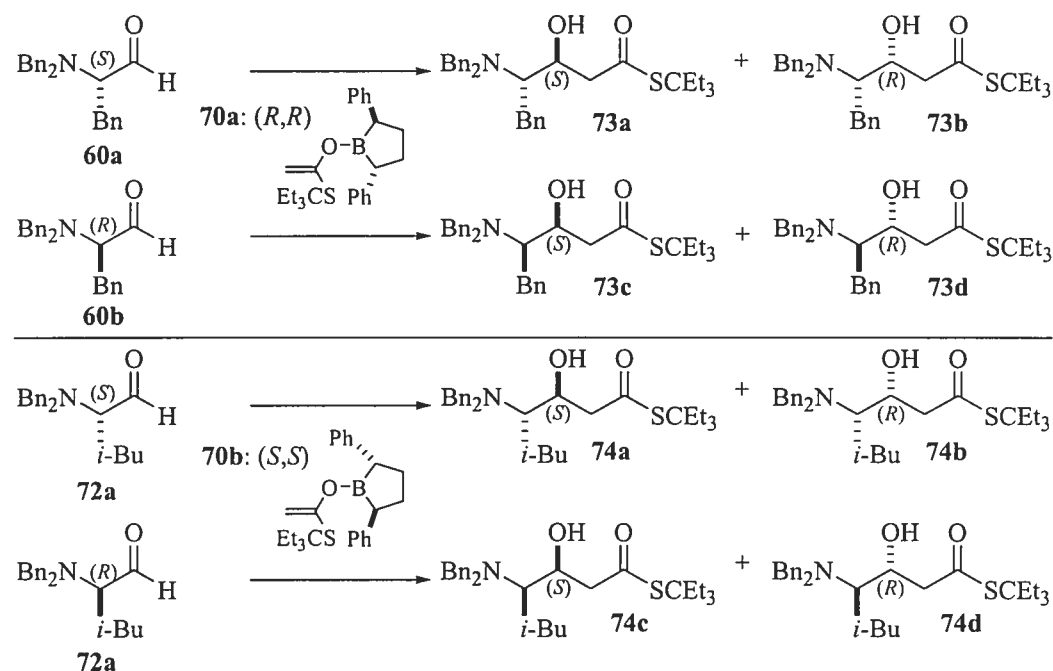
Différents types d'auxiliaires chiraux ont été utilisés avec les aldéhydes  $\alpha$ -aminés *N,N*-dibenzylés afin d'obtenir un contrôle par le réactif («reagent control»), c'est-à-dire que la sélectivité de la face d'attaque du carbonyle est indépendante du centre stéréogène déjà présent sur l'aldéhyde de départ. Reetz<sup>68</sup> a rapporté que les aldolisations utilisant les énoles de bore chiraux **70a**, **70b** et **71** (Figure 11) démontrent un excellent contrôle par le réactif.

**Figure 11 Énoles de bore chiraux.**



En faisant réagir l'aldéhyde ayant une configuration absolue *S* (**60a**) ou *R* (**60b**) avec l'énolate **70a** (*R,R*), les diastéréoisomères **73a** et **73c** sont favorisés (Tableau 4, Entrées 1 et 2). Aussi, les aldéhydes **72a** (*S*) et **72b** (*R*) réagissent avec l'énolate **70b** (*S,S*) pour donner produits **74b** et **74d** respectivement (Entrées 3 et 4). Ceci indique que peu importe la chiralité de l'aldéhyde de départ, la configuration absolue du centre portant l'hydroxyle est déterminée par la chiralité de l'énolate disubstitué. Ainsi, l'énolate (*R,R*) mène à la configuration (*S*) et l'énolate (*S,S*) conduit à la configuration (*R*).

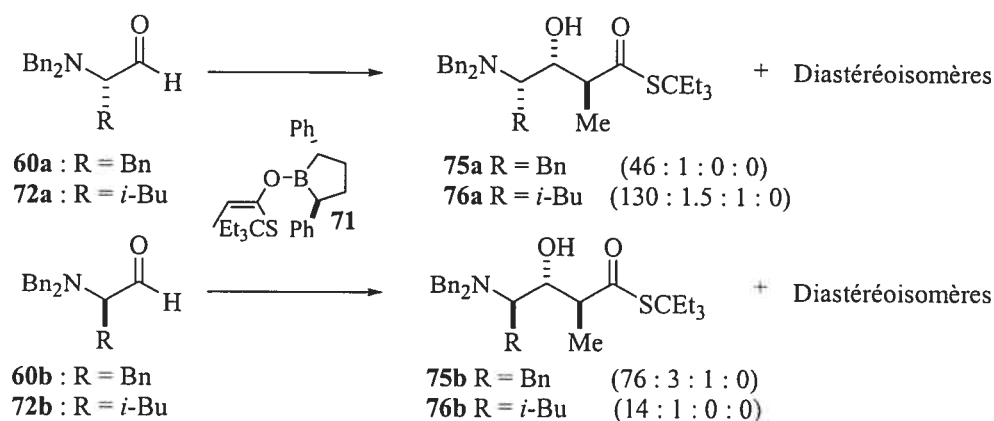
**Tableau 4** Aldolisations de type acétate sous contrôle du réactif avec un énolate de bore chirale.



Entrée	Aldéhyde	Réactif	Rendement (%)	Diastéréoisomères	r.d.
1	<b>60a</b> ( <i>S</i> )	<b>70a</b> ( <i>R,R</i> )	50	<b>73a</b> : <b>73b</b>	28 : 1
2	<b>60a</b> ( <i>R</i> )	<b>70a</b> ( <i>R,R</i> )	65	<b>73c</b> : <b>73d</b>	27 : 1
3	<b>72a</b> ( <i>S</i> )	<b>70b</b> ( <i>S,S</i> )	85	<b>74a</b> : <b>74b</b>	1 : 15
4	<b>72b</b> ( <i>R</i> )	<b>70b</b> ( <i>S,S</i> )	80	<b>74c</b> : <b>74d</b>	1 : 14

Parallèlement, l'énolate trisubstitué énantiomériquement pur **71** réagit avec l'aldéhyde **60** et **72** pour donner un des quatre diastéréoisomères avec d'excellentes sélectivités (Schéma 25). La face d'attaque du carbonyle est dictée par la configuration absolue des phényles du réactif alors que la stéréochimie relative *anti* des carbones 2 et 3 est imposée par la géométrie de l'énolate *E*-(*O*) **71**. Les stéréochimies relatives des diastéréoisomères minoritaires n'ont pas été déterminées.

**Schéma 25 Additions aldoliques stéréosélectives avec l'énolate de bore **71**.**

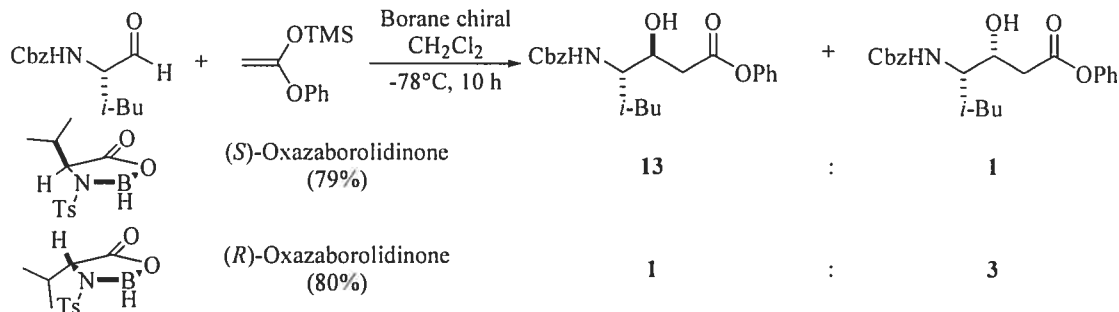


#### 1.4 Utilisation d'acides de Lewis chiraux dans la réaction d'aldolisation avec les aldéhydes $\alpha$ -aminés

Le contrôle de la face d'attaque d'un aldéhyde  $\alpha$ -aminé chiral peut aussi s'effectuer grâce à l'utilisation d'un acide de Lewis chiral. Kiyooka et collaborateurs<sup>69</sup> ont démontré que la stéréosélectivité des aldolisations de Mukaiyama sur ces aldéhydes peut être induite par des oxazaborolidinones chiraux (Schéma 26). On remarque cependant que l'influence de l'acide de Lewis chiral n'est pas aussi forte qu'avec des énolates chiraux (Section 1.3). En effet, alors que le borane chiral de configuration *S* conduit à un rapport de 13 : 1, l'analogue de configuration *R* donne lieu à un cas «mismatch», le rapport étant limité à 3 : 1.



**Schéma 26 Aldolisation avec des oxazaborolidinones chirales.**



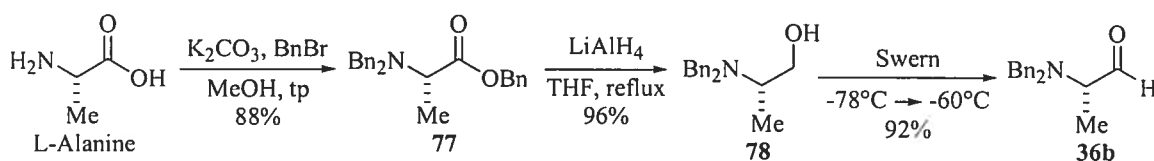
On a vu dans cette section que la stéréochimie des nouveaux centres stéréogènes créés lors d'une aldolisation peut être induite par la chiralité des aldéhydes aminés dans une stratégie d'induction 1,2. D'une part, l'utilisation d'aldéhydes *N,N*-dibenzylés mène normalement au produit provenant de l'état de transition de type Felkin-Anh, peu importe le type d'acide de Lewis utilisé. D'autre part, la formation des produits dérivant de l'état de transition de type Cram chélate est aussi possible, à condition d'employer des aldéhydes aminés monoprotégés en combinaison avec des acides de Lewis bidentates. On a vu dans cette section que la double induction peut mener à des cas de «mismatch», l'utilisation de deux éléments chiraux dans la même réaction pouvant parfois mener à des sélectivités mitigées.

Puisque la synthèse diastéréosélective de chacun des quatre 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle n'a été démontrée par aucune stratégie existante, une nouvelle approche fondée sur une stratégie d'induction 1,2, exploitant l'unique centre stéréogène de l'aldéhyde de départ comme élément de contrôle, représenterait une contribution significative. Les précédents de la littérature démontrent que l'aldolisation de Mukaiyama, la première étape de notre séquence, permettrait d'accéder aux précurseurs radicalaires 3,4-*syn* et 3,4-*anti*, ce qui constituera le premier objectif de notre étude.

### 1.5 Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama en vue de l'obtention du motif 3,4-*syn* avec le *N,N*-dibenzylalaninal

La synthèse du *N,N*-dibenzylalaninal **36b** qui sera utilisé en vue de l'obtention des produits de Mukaiyama 3,4-*syn*, est illustrée au schéma 27. L'acide aminé naturel L-alanine subit tout d'abord une benzylation à l'aide d'une base faible ( $K_2CO_3$ ) et du bromure de benzyle. L'ester benzylique **77** est ensuite réduit en alcool par le  $LiAlH_4$  et l'oxydation par la méthode de Swern permet d'obtenir le *N,N*-dibenzylalaninal **36b** avec un rendement de 92% sans épimérisation notable. Pour le confirmer, l'indice de rotation optique a été mesuré ( $-50^\circ$ ,  $CHCl_3$ ,  $c$  1.25,  $20^\circ C$ ) et comparé à celui de la littérature ( $-44^\circ$ ,  $CHCl_3$ ,  $c$  1.25,  $25^\circ C$ ).<sup>70</sup>

**Schéma 27** Synthèse du *N,N*-dibenzylalaninal à partir de la L-alanine.

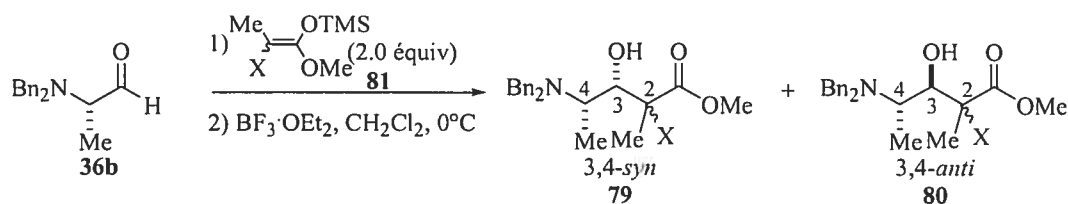


Pour débiter la séquence, une aldolisation de Mukaiyama est effectuée entre le *N,N*-dibenzylalaninal **36b** et l'éther d'énol tétrasubstitué bromé ou séléné. La stéréochimie 3,4-*syn* qui correspond à un contrôle Felkin-Anh pourrait être obtenue en activant l'aldéhyde avec un acide de Lewis monodentate  $BF_3 \cdot OEt_2$ . En effet, cet acide de Lewis s'est avéré très efficace lors d'aldolisations de Mukaiyama employant les mêmes éthers d'énol silylés avec des  $\beta$ -alcoxyaldéhydes.<sup>39</sup> Notons que parmi les quatre diastéréoisomères, les deux produits Felkin-Anh qui sont obtenus diffèrent au niveau du carbone portant le phénylsélénium ( $C_2$ ), pour lequel la chiralité sera détruite subséquemment lors de la réduction radicalaire.

Le *N,N*-dibenzylalaninal **36b** réagit avec l'éther d'énol phénylséléne pour donner les produits **79** et **80**. Avec 1.5 équivalents de  $BF_3 \cdot OEt_2$ , les produits Felkin-Anh sont obtenus à 89% de rendement avec un excellent rapport de  $>20 : 1$  (Tableau 5, Entrée 1).

Lorsque le nombre d'équivalents de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  est augmenté à 2.5, le rendement chute à 61% (Entrée 2) sans affecter la sélectivité. Enfin, l'utilisation de l'éther d'énol silylé bromé dans les mêmes conditions (Tableau 5, Entrées 3 et 4), a mené à la formation d'un produit inconnu.

**Tableau 5 Optimisation de l'aldolisation de Mukaiyama avec le *N,N*-dibenzylalaninal et  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ .**



Entrée	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (équiv.)	X	Rendement <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup> (79 : 80)
1	1.5	SePh	89	>20 : 1
2	2.5	SePh	61	>20 : 1
3	1.5	Br	0 <sup>c</sup>	nd
4	2.5	Br	0 <sup>c</sup>	nd

<sup>a</sup> Rendement isolé. <sup>b</sup> Déterminé par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut. <sup>c</sup> Produit inconnu.

Bien que les précédents de la littérature indiquent qu'un contrôle Cram chélate soit difficile avec cet aldéhyde, différents acides de Lewis bidentates ont été employés pour tenter d'obtenir la relation 3,4-*anti* dans la même série. Toutefois, la réaction entre le *N,N*-dibenzylalaninal et l'éther d'énol sélényé activée par  $\text{Et}_2\text{BOTf}$  (Tableau 6, Entrée 1),  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (Entrée 2),  $\text{AlMe}_3$  (Entrées 3 et 4) ou  $\text{TiCl}_4$  (Entrée 5) en mode d'addition inverse ou en précomplexation favorisent le produit 3,4-*syn* avec de faibles rendements. Les acides de Lewis plus doux comme les acides de Lewis de zinc (Entrées 6, 7 et 8), le  $\text{Er}(\text{OTf})_3$  (Entrée 9) et le  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (Entrée 10) sont inadéquats afin de promouvoir la réaction et seul le produit de départ est récupéré. La meilleure sélectivité en faveur du produit *anti* a été obtenue en utilisant  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$  (Entrée 11) avec un ratio de 4.5 : 1 et un rendement de 55%. Cependant, la réaction nécessite une précomplexation avec l'acide de Lewis, la sélectivité étant nulle en mode d'addition inverse (Entrée 12). Lorsque l'aldéhyde est précomplexé avec  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$  plus longtemps (Entrée 13), le

rendement chute à 15% et la dégradation de l'aldéhyde est observée. Ceci démontre que l'aldéhyde est sensible à l'acide de Lewis lorsque la précomplexation est de longue durée. Lorsque la réaction d'aldolisation de Mukaiyama est effectuée à -40°C, le rendement et la sélectivité sont faibles (Entrée 14). La température optimale est donc de 0°C avec  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ . L'obtention des produits 3,4-*anti* avec  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  peut être rationalisée par le fait que le magnésium ait plus d'affinité pour le carbonyle et favoriserait la formation d'un chélate comparativement aux autres métaux. On observera la même tendance lors de la réduction radicalaire dans cette série (Chapitre 2.6).

**Tableau 6 Optimisation de l'aldolisation de Mukaiyama avec le *N,N*-dibenzylalaninal et différents acides de Lewis bidentates.**

Reaction scheme:  $\text{Bn}_2\text{N}-\text{CH}(\text{Me})-\text{CHO}$  (36b) +  $\text{PhSe}-\text{CH}(\text{OMe})-\text{CH}(\text{Me})-\text{OTMS}$  (81a, 2.0 equiv)  $\xrightarrow{\text{A.L.}, \text{CH}_2\text{Cl}_2}$   $\text{Bn}_2\text{N}-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}(\text{OMe})-\text{C}(\text{OH})(\text{Me})-\text{SePh}$  (79, 3,4-*syn*) +  $\text{Bn}_2\text{N}-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}(\text{OMe})-\text{C}(\text{OH})(\text{Me})-\text{SePh}$  (80, 3,4-*anti*)

Entrée	A.L. (équiv.)	Température (°C)	Mode d'addition	Rendement (%) <sup>a</sup>	r.d. <sup>b</sup> (79 : 80)
1	$\text{Et}_2\text{BOTf}$ (1.1)	-40	Précomplexation 2 min.	36	1.5 : 1
2	$\text{Me}_2\text{AlCl}$ (2.5)	-40	Inverse <sup>c</sup>	68	>20 : 1
3	$\text{AlMe}_3$ (2.5)	-40	Inverse <sup>c</sup>	36	>20 : 1
4	$\text{AlMe}_3$ (2.5)	-40	Précomplexation	0 <sup>c</sup>	nd
5	$\text{TiCl}_4$ (1.1)	-40	Inverse <sup>c</sup>	20	>20 : 1
6	$\text{ZnCl}_2$ (2.0)	0	Précomplexation 2 min.	0 <sup>c</sup>	nd
7	$\text{ZnBr}_2$ (2.0)	0	Précomplexation 2 min.	0 <sup>c</sup>	nd
8	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2.0)	0	Précomplexation 2 min.	0 <sup>d</sup>	nd
9	$\text{Er}(\text{OTf})_3$ (2.0)	0	Précomplexation 2 min.	0 <sup>d</sup>	nd
10	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (2.0)	0	Précomplexation 2 min.	0 <sup>d</sup>	nd
11	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5.0)	0	Précomplexation 2 min.	55	1 : 4.5 <sup>f</sup>
12	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5.0)	0	Inverse <sup>c</sup>	15	1 : 1
13	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5.0)	0	Précomplexation 1 h.	nd	1 : 1
14	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5.0)	-40	Précomplexation 2 min.	47	1 : 1.5 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Rendement isolé. <sup>b</sup> Déterminé par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut. <sup>c</sup> Produit inconnu. <sup>d</sup> Produit de départ. <sup>e</sup>

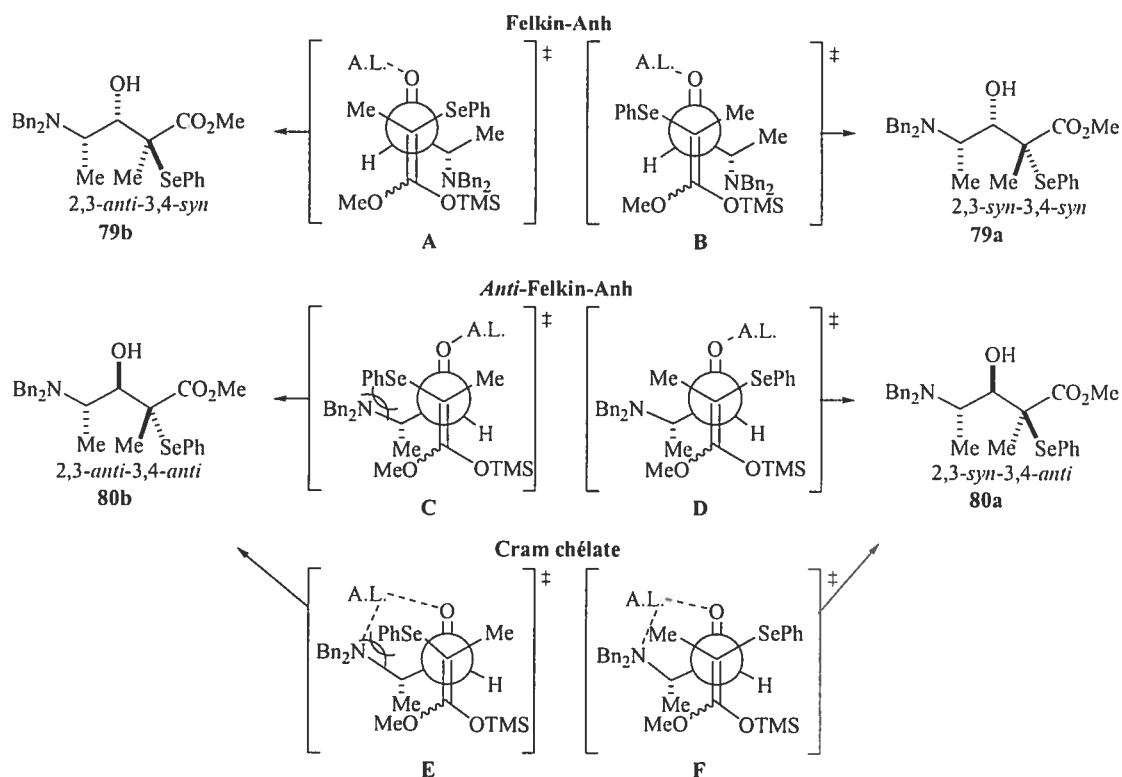
L'éther d'énol silylé a été ajouté avant l'acide de Lewis à la solution d'aldéhyde. <sup>f</sup> Parmi les deux produits Cram chélate, seul l'isomère 2,3-*syn* est observé.

Les états de transition de l'aldolisation de Mukaiyama impliquant l'éther d'énol silylé tétrasubstitué sont illustrés au Schéma 28. Lorsque l'acide de Lewis monodentate  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  est utilisé avec le *N,N*-dibenzylalaninal, les états de transition **A**, **B**, **C** et **D** doivent être considérés. Puisque la réaction ne conduit qu'aux adduits 3,4-*syn*, nous pouvons conclure que les états de transition **A** et **B** sont plus bas en énergie que les états de transition **C** et **D**, comme le prédit le modèle de Felkin-Anh.

D'autre part, lorsqu'un acide de Lewis bidentate est employé avec le même aldéhyde, la formation des produits 3,4-*anti* peut originer des états de transition **C**, **D**, **E** et **F**. Les états de transition **C** et **D** impliquent un mode d'activation monodentate et représentent la voie *anti*-Felkin-Anh. Or, nous avons vu que ce mode d'activation ne conduit qu'aux produits 3,4-*syn*. En conséquence, il serait improbable que la formation des produits 3,4-*anti* originent des états de transition **C** et **D**. Les adduits 3,4-*anti* proviendraient plutôt des états de transition **E** et **F**, issus d'un mode d'activation bidentate.

Il est aussi intéressant de constater que la réaction sous contrôle Cram chélate ne conduit qu'à un seul des deux produits 3,4-*anti* (Tableau 6, Entrées 11 et 14), qui diffèrent au niveau du centre chiral  $\text{C}_2$  substitué par le phénylsélénium. Ainsi, lorsqu'un mode d'activation bidentate du *N,N*-dibenzylalaninal est impliqué, seul le produit 2,3-*syn*-3,4-*anti* est observé. On doit donc en conclure que la différence d'énergie entre les états de transition **E** et **F**, menant respectivement aux produits **80b** (2,3-*anti*) et **80a** (2,3-*syn*), est suffisamment grande pour favoriser un seul des deux diastéréoisomères. Nous croyons que la formation du cycle temporaire pourrait induire une interaction défavorable du substituant de l'énolate pointant vers l'intérieur du cycle avec l'amine dibenzylée. Cette interaction serait maximisée lorsqu'un gros substituant, tel le phénylsélénium, occupe cette position. Ceci expliquerait pourquoi l'état de transition **E** est beaucoup plus haut en énergie que **F**, où le méthyle, beaucoup plus petit, minimiserait l'interaction stérique avec l'amine.

**Schéma 28** États de transition de l'aldolisation de Mukaiyama entre le *N,N*-dibenzylalaninal et l'éther d'énol sélénié tétrasubstitué.

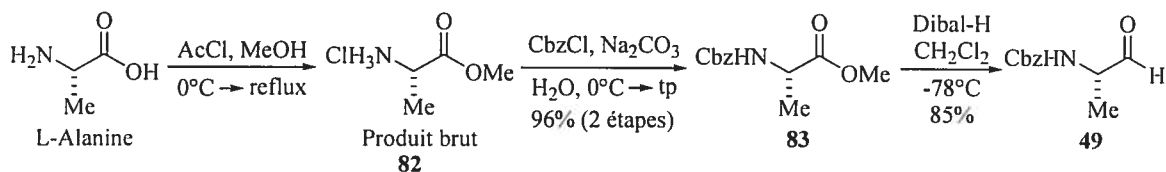


### 1.6 Optimisation de la réaction d'aldolisation de Mukaiyama en vue de l'obtention du motif 3,4-*anti* avec le *N*-Cbz-alaninal

Malgré la formation du produit 3,4-*anti* dérivant du *N,N*-dibenzylalaninal avec  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , le rendement (55%) et la faible diastérosélectivité (4.5 : 1) obtenus ont motivé l'exécution d'autres séries d'expériences en vue d'améliorer les résultats. Pour ce faire, un aldéhyde α-aminé monoprotégé avec un Cbz sera utilisé, ce groupe protecteur étant connu pour former des chélates et mener aux adduits de Mukaiyama 3,4-*anti*.<sup>64</sup> La synthèse de cet aldéhyde (**49**) débute par l'estérification de la L-alanine, conduite en présence de chlorure d'acétyle dans le méthanol à reflux (Schéma 29). L'ester **82**, qui est aussi commercialement disponible, est utilisé sans purification dans la prochaine étape. La protection de l'amine est ensuite effectuée avec le chloroformate de benzyle et le carbonate de sodium dans l'eau et fournit l'ester protégé **83** avec un excellent rendement

de 96%. Enfin, le *N*-Cbz-alaninal **49** est obtenu directement de l'ester par une réduction au Dibal-H. Il n'y a pas eu d'épimérisation au centre en  $\alpha$  du carbonyle: l'indice de rotation optique de l'aldéhyde **49** a été mesuré ( $-19.6^\circ$ , MeOH,  $c$  1.0,  $20^\circ\text{C}$ ) et comparé à celle de la littérature ( $-19.9^\circ$ , MeOH,  $c$  1.0,  $20^\circ\text{C}$ ).<sup>71</sup>

**Schéma 29 Synthèse du *N*-Cbz-alaninal à partir de la L-alanine.**



Plusieurs acides de Lewis bidentates ont été employés avec le *N*-Cbz-alaninal **49** afin de favoriser la formation des produits Cram chélate (Tableau 7). À notre grande satisfaction, ces acides de Lewis ont tous conduit aux produits 3,4-*anti* avec des sélectivités variées. Contrairement à la série *N,N*-dibenzylée, l'éther d'énol bromé a donné de meilleurs résultats, l'utilisation de l'éther d'énol séléiné (Entrées 1 et 3) ayant pour sa part conduit à la formation de plusieurs produits inconnus. Lorsque l'aldolisation de Mukaiyama est exécutée à  $-78^\circ\text{C}$ , les rendements sont plus faibles (Entrées 1, 3, 4 et 5) alors que les réactions effectuées à  $0^\circ\text{C}$  ont mené à des rendements supérieurs, comme il a été observé avec le *N,N*-dibenzylalaninal. L'utilisation de  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  (Tableau 7, Entrée 2) donne un rapport semblable à celui qui a été observé pour la série *N,N*-dibenzylée (Tableau 6, Entrée 11) mais avec un rendement plus élevé (69%). Cependant, l'iodure de magnésium ne mène qu'à l'isolation de produits de décomposition, un problème de solubilité semblant être à l'origine de ces résultats. Le  $\text{TiCl}_4$  a donné un faible rapport de 2 : 1 (Entrée 6) et lorsque le nombre d'équivalents est augmenté à 3.0, la sélectivité est nulle et on n'observe que des traces du produit attendu (Entrée 7). Les acides de Lewis de bore (Entrées 8, 9 et 10), quant à eux, ont mené à la décomposition du produit de départ. La DIEA a été ajoutée afin de neutraliser l'acide triflique formé dans le mélange réactionnel, mais aucune amélioration n'a été notée. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ , où un plus long temps de précomplexation (Entrées 11 et 12) offre un meilleur rendement et une sélectivité de 10 : 1.

**Tableau 7 Optimisation de l'aldolisation de Mukaiyama avec le *N*-Cbz-alaninal et différents acides de Lewis bidentates.**

Entrée	A.L. (équiv.)	X	Température (°C)	Temps de précomplexation	Rendement <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup> (84 : 85)
1	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (5.0)	SePh	-78	2 min.	10	nd
2	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (5.0)	Br	0	2 min.	69	4 : 1
3	MgI <sub>2</sub> (1.0)	SePh	-78	2 min.	0 <sup>c</sup>	nd
4	MgI <sub>2</sub> (1.0)	Br	-78	2 min.	0 <sup>c</sup>	nd
5	TiCl <sub>4</sub> (1.1)	Br	-78	2 min.	27	1.5 : 1
6	TiCl <sub>4</sub> (1.1)	Br	0	2 min.	76	2 : 1
7	TiCl <sub>4</sub> (3.0)	Br	0	2 min.	nd	1 : 1
8	Bu <sub>3</sub> BOTf (1.3)	Br	0	30 min.	0 <sup>c</sup>	nd
9	Bu <sub>3</sub> BOTf (1.3) <sup>d</sup>	Br	0	30 min.	0 <sup>c</sup>	nd
10	Bu <sub>3</sub> BOTf (3.0)	Br	0	30 min.	0 <sup>c</sup>	nd
11	Me <sub>2</sub> AlCl (1.2)	Br	0	15 min.	47	6 : 1
12	Me <sub>2</sub> AlCl (1.2)	Br	0	1 hr	66	10 : 1

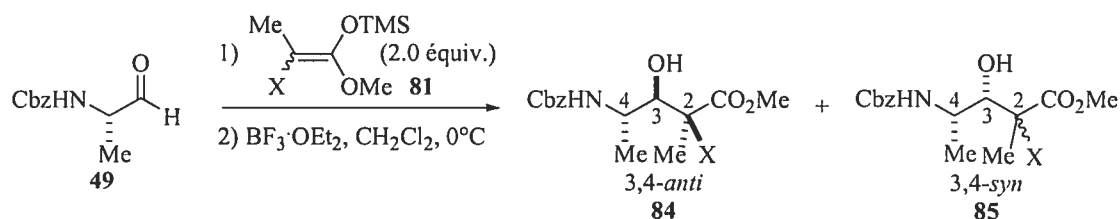
<sup>a</sup> Rendement isolé. <sup>b</sup> Déterminé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H du résidu brut. <sup>c</sup> Produit inconnu. <sup>d</sup> 1.5 équiv. de DIEA est ajouté avant l'addition de l'acide de Lewis.

L'influence d'un acide de Lewis monodentate tel que le BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> sur la stéréosélectivité de l'aldolisation de Mukaiyama a été examinée avec notre énolate tétrasubstitué (Tableau 8). Lorsque le *N*-Cbz-alaninal réagit avec l'énolate séléné, seulement des produits inconnus sont obtenus (Entrées 1 et 2). Par ailleurs, l'utilisation de l'énolate bromé dans les mêmes conditions a mené à un rapport de 4 : 1 en faveur des produits 3,4-*anti* (Entrée 3). L'augmentation du nombre d'équivalents de l'acide de Lewis à 1.5 a permis d'élever le rapport à 10 : 1 avec un rendement de 65% (Entrée 4). Cependant, aucune hypothèse n'a encore été proposée pour expliquer cette différence de ratio. Ces sélectivités sont rationalisées par l'hypothèse du pont hydrogène formant un



cycle temporaire à cinq chaînons, comme l'a suggéré Kiyooka et Dondoni.<sup>63a,e</sup> Ceci confirme la validité de notre intuition initiale qui consistait à employer l'aldéhyde *N,N*-dibenzylé en vue d'obtenir les adduits 3,4-*syn*.

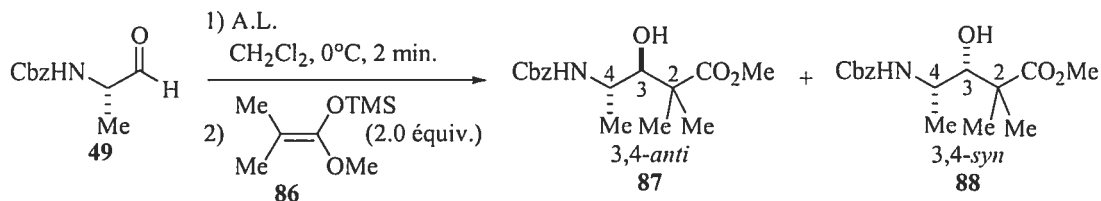
**Tableau 8 Optimisation de l'aldolisation de Mukaiyama avec le *N*-Cbz-alaninal et le  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ .**



Entrée	$\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (équiv.)	X	Rendement <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup> (84 : 85)
1	1.1	SePh	0 <sup>c</sup>	nd
2	1.5	SePh	0 <sup>c</sup>	nd
3	1.1	Br	66	4 : 1
4	1.5	Br	65	10 : 1

<sup>a</sup> Rendement isolé. <sup>b</sup> Déterminé par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut. <sup>c</sup> Produit inconnu.

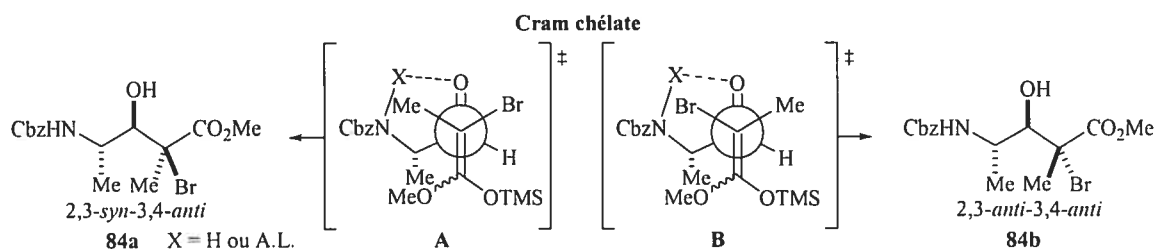
Dans un autre ordre d'idées, une expérience a été réalisée dans le but de vérifier si l'hétéroatome, c'est-à-dire le brome de l'énolate tétrasubstitué, influence la stéréosélectivité de la condensation aldolique (Tableau 9). Pour ce faire, l'atome de brome a été substitué par un méthyle et les mêmes conditions ont été employées avec trois acides de Lewis différents. On remarque qu'avec  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (Entrée 1) et  $\text{TiCl}_4$  (Entrée 2), les sélectivités ne diffèrent pas beaucoup d'un énolate à l'autre (comparer respectivement avec l'Entrée 3 du Tableau 5 et l'Entrée 6 du Tableau 7). La situation semble différente lorsque  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$  (Entrée 2) est employé, la sélectivité étant doublée avec l'énolate diméthylé (comparer avec l'Entrée 2 du Tableau 7). Ainsi, la nature des substituants de l'énolate semble affecter la diastéréosélectivité de la réaction lorsque  $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$  est employé. Toutefois, d'autres expériences devraient être effectuées avant de suggérer une hypothèse qui puisse rationaliser ce résultat.

**Tableau 9** Aldolisation de Mukaiyama avec l'éther d'énol silylé tétrasubstitué **86**.

Entrée	A.L. (équiv.)	Rendement <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup> ( <b>87</b> : <b>88</b> )
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.1)	79	2 : 1
2	TiCl <sub>4</sub> (1.1)	68	3 : 1
3	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub> (5.0)	72	8 : 1

<sup>a</sup> Rendement isolé. <sup>b</sup> Déterminé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H du résidu brut.

Malgré l'utilisation d'un mélange d'isomères de l'énolate, il est intéressant de noter la diastéréosélectivité en C<sub>2</sub> des adduits de Mukaiyama dérivés du *N*-Cbz-alaninal. Un seul des deux diastéréoisomères dérivés des états de transition de type Cram chélate a été observé. Le produit **84a** prédomine sur son isomère **84b**, l'état de transition **A** étant plus stable que **B** qui comporterait une interaction stérique défavorable entre l'atome de brome et les substituants du cycle temporaire (Schéma 30). À partir de l'isomère **84a**, une lactame fusionnée à un époxyde a été formée par la déprotection de l'amine et un déplacement de l'atome de brome par l'alcoolate (Voir chapitre 3, Tableau 19). La structure de la lactame a été rigoureusement déterminée par une étude cristallographique par diffraction des rayons-X (voir rapport en Annexe).

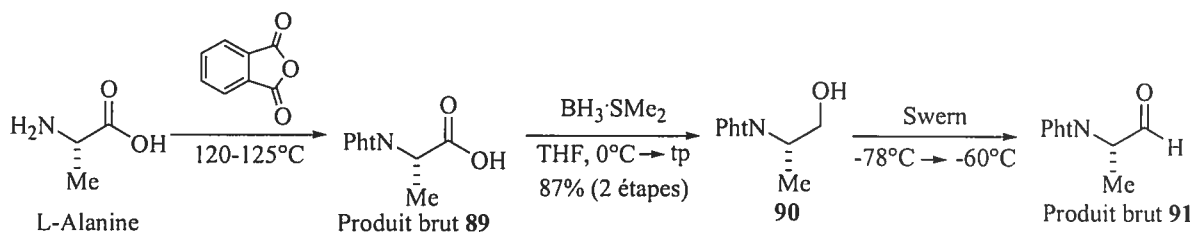
**Schéma 30** États de transition de type Cram chélate pour l'aldolisation de Mukaiyama entre le *N*-Cbz-alaninal et l'éther d'énol bromé tétrasubstitué.

## 1.7 Aldolisation de Mukaiyama en vue de l'obtention du motif 3,4-*syn* avec le *N*-Pht-alaninal

Nous avons planifié d'utiliser comme groupement protecteur, le phthaloyle, afin de vérifier si nous pourrions obtenir d'aussi bonnes sélectivités qu'avec l'analogue dibenzylé. De plus, se dotant d'une nature plus électroattractrice que les benzyles, le phthaloyle permettrait d'étudier l'effet électronique de l'amine lors des aldolisations de Mukaiyama et de la réduction radicalaire.

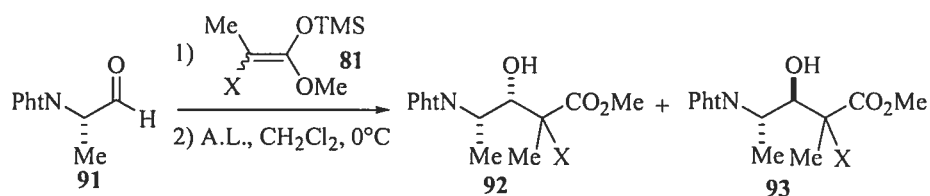
Pour synthétiser l'aldéhyde en question, la L-alanine et l'anhydride phthalique sont chauffés ensemble sans solvant à 120-125°C pour donner le produit **89** (Schéma 31). L'acide carboxylique brut **89** est ensuite réduit en alcool primaire **90** avec le  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  avec un rendement de 87%. Finalement, une oxydation de Swern mène à l'aldéhyde **91**<sup>72</sup> et celui-ci est utilisé sans purification dans l'aldolisation de Mukaiyama.

**Schéma 31 Synthèse du *N*-Pht-alaninal à partir de la L-alanine.**



Lorsque la réaction d'aldolisation de Mukaiyama est effectuée en présence de  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  ou de  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ , aucun résultat positif n'a été noté (Tableau 10). L'énolate de lithium a aussi été testé, mais seul le produit de départ a été récupéré. Les *N*-Pht-alaninals ne semblent pas être efficaces dans les réactions d'additions aldoliques.

**Tableau 10 Aldolisation de Mukaiyama avec le *N*-Pht-alaninal et différents acides de Lewis.**



Entrée	X (équiv.)	A.L. (équiv.)	Résultat
1	SePh (2.0)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5)	Produit de départ
2	Br (2.0)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.5)	Produit de départ
3	SePh (3.0)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.5)	Dégradation
4	Br (3.0)	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (2.5)	Dégradation
5	SePh (2.0)	Me <sub>2</sub> AlCl <sub>2</sub> (3.0)	Produit de départ
6	Br (2.0)	Me <sub>2</sub> AlCl <sub>2</sub> (3.0)	Trace de produits

Ohno a effectué des condensations aldoliques avec le *N*-Pht-alaninal<sup>73</sup> et des énolates dérivés des S-aryl propanethioate donnant des rapports de 7 : 1 et 8 : 1 et des rendements de 60% et 70% respectivement. Roos<sup>74</sup> a aussi observé que l'addition d'acrylate de méthyle sur le *N*-Pht-alaninal en présence de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane comme catalyseur donne un faible rendement de 30% et une sélectivité presque nulle (55 : 45). Le phthaloyle a donc été mis de côté comme groupement protecteur de l'amine.

## Chapitre 2

### Réduction radicalaire

#### 2.1 Historique

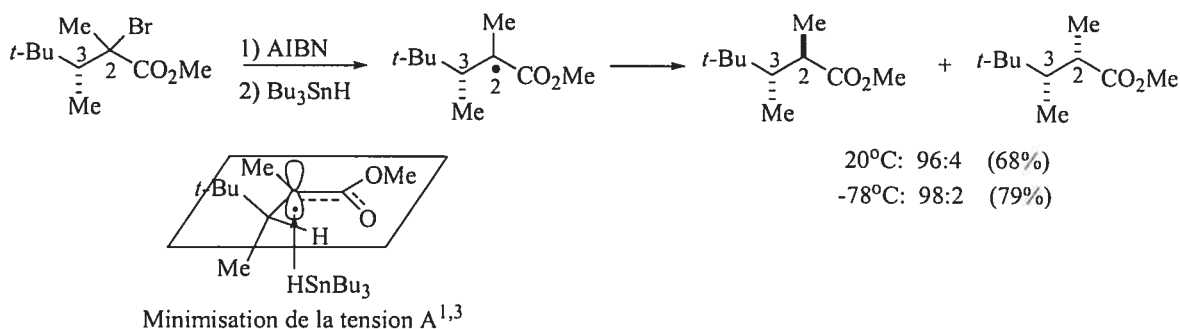
Un radical libre est défini comme une espèce ayant un électron non apparié provenant d'un bris homolytique d'un lien, d'une oxydation ou d'une réduction électrolytique. Les liaisons peuvent être brisées thermiquement, photochimiquement ou à l'aide d'un initiateur. Élevés en énergie et très réactifs, les radicaux ont des temps de vie habituellement courts. Le radical triphénylméthyle fut le premier radical stable connu et découvert par Gomberg.<sup>75</sup> Du point de vue de la synthèse, il est intéressant de noter que les radicaux carbonés peuvent servir d'intermédiaires importants pour former des liens carbone-carbone. Bien que l'efficacité de ces procédés ait été démontrée plusieurs décennies plus tôt, le contrôle de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité de ces réactions a été rapporté beaucoup plus tard.<sup>76</sup> Ces innovations ont par la suite grandement suscité l'intérêt des chimistes à l'égard de synthèses organiques employant ces réactions.<sup>77</sup>

#### 2.2 Effet acyclique

La chimie radicalaire stéréosélective a fait ses débuts dans les systèmes cycliques durant les années 80.<sup>76f</sup> Par la suite, le contrôle de la sélectivité a été étudié avec les systèmes acycliques en utilisant des acides de Lewis<sup>78</sup> et des auxiliaires chiraux.<sup>79</sup> Cependant, Giese<sup>80</sup> a démontré que la présence d'un centre stéréogène adjacent à un radical peut induire la formation d'un nouveau centre chiral (induction 1,2) en tirant profit de la tension allylique-1,3. Giese a observé que le produit *anti* est nettement favorisé lors du transfert d'hydrogène sur un radical délocalisé dans le système  $\pi$  d'un ester où le lien C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> devient pseudo- $\pi$  (Schéma 32). Ainsi, la tension allylique-1,3 peut être invoquée pour expliquer la diastéréosélectivité de la réaction.<sup>81</sup> L'atome d'hydrogène du centre chiral C<sub>3</sub> se place dans le plan de l'ester afin de minimiser l'effet

stérique avec l'atome d'oxygène de ce dernier. En conséquence, l'attaque du  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  se fait par la face inférieure du plan car elle est la moins encombrée. Les groupements tels que COR,  $\text{CONR}_2$ , aryle,  $\text{NR}_2$  et  $\text{NO}_2$  mènent aux mêmes résultats puisqu'ils permettent aussi la délocalisation du radical.

**Schéma 32 Induction-1,2 sous contrôle de l'effet allylique-1,3 dans un système acyclique.**

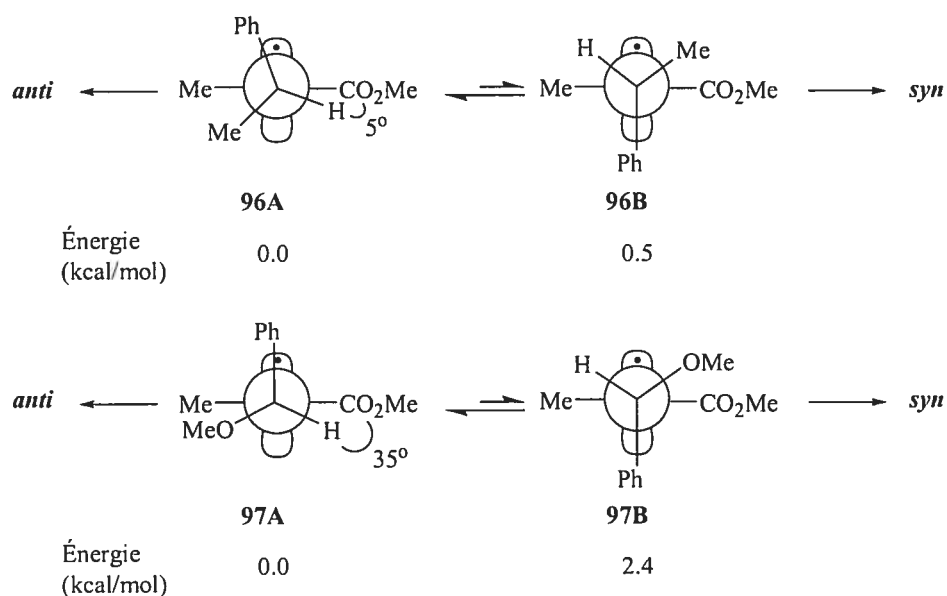


Au début des années 90, notre laboratoire s'est penché sur l'étude de l'effet d'un groupement électroattracteur sur le centre stéréogène en  $\alpha$  d'un radical délocalisé (Tableau 11).<sup>82</sup> Nous pouvons constater que lorsque le méthyle (Entrée 1) est remplacé par un méthoxy (Entrée 2), le rapport favorisant le produit *anti* passe de 2:1 à 32:1. Des expériences spectroscopiques RPE<sup>82c</sup> ont démontré que les interactions dipôle-dipôle augmentent l'angle dièdre entre le lien C-H du centre stéréogène et le lien C-CO<sub>2</sub>Me de 5° à 35° pour les cas impliquant le méthyle et le méthoxy respectivement (Schéma 33). Dans le cas du conformère **97A**, la face supérieure du radical est beaucoup moins accessible. Donc, la discrimination faciale du transfert d'hydrogène est plus accentuée, ce qui conduit à une plus grande stéréosélectivité en faveur du produit *anti*. L'utilisation de l'atome de fluor (Entrée 3), qui est à peine plus gros qu'un atome d'hydrogène, permet une excellente sélectivité. Cette expérience supporte l'importance du rôle que joue l'interaction dipolaire sur l'issue stéréosélective de la réaction. Enfin, d'autres expériences ont démontré que les rapports augmentent lorsque R devient plus volumineux (Entrées 4, 5 et 6).

**Tableau 11 Stéréosélectivité de réactions radicalaires d'esters- $\alpha$ -bromés- $\beta$ -chiraux.**

Entrée	X	R	r.d. (95a : 95b)
1	Me	Ph	2 : 1
2	OMe	Ph	32 : 1
3	F	Ph	20 : 1
4	OMe	Me	3 : 1
5	OMe	<i>i</i> -Pr	8 : 1
6	OMe	<i>t</i> -Bu	20 : 1

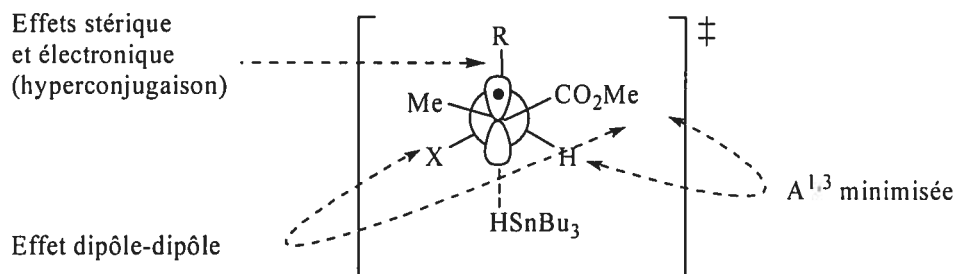
**Schéma 33 Énergie relative des conformères ayant différents substituants sur le centre stéréogène.**



Les résultats obtenus ont mené à proposer un état de transition (Figure 12) qui tient compte des effets stériques et électroniques. D'abord l'atome d'hydrogène en  $\alpha$  du radical est orienté du même côté que l'ester pour minimiser l'effet allylique-1,3. Le groupement électroattracteur X, pour sa part, est placé de façon à minimiser la répulsion

dipôle-dipôle avec l'ester. En conséquence, le substituant R s'aligne avec le lobe supérieur de l'orbitale P du radical, ce qui permet une stabilisation de la SOMO, pauvre en électron, par hyperconjugaison avec le lien  $\sigma_{C-R}$  parallèle à celle-ci. Le produit *anti* résulte d'une attaque de l'hydruire d'étain par la face inférieure qui est la plus accessible.

**Figure 12** État de transition proposé pour la réduction radicalaire en système acyclique.

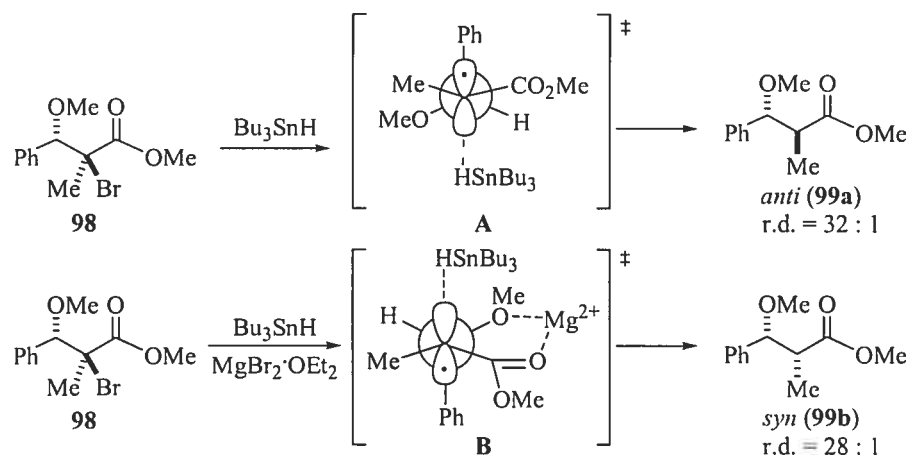


### 2.3 Effet endocyclique

Suite aux études apportées aux systèmes acycliques, notre laboratoire a observé que l'utilisation du  $MgBr_2 \cdot OEt_2$  comme acide de Lewis permet d'inverser la diastéréosélectivité (Schéma 34). Le magnésium forme un chélate avec le méthoxy et le carbonyle de l'ester et ainsi dégage la face supérieure de la molécule. L'attaque de l'hydruire d'étain se fait par le côté le moins encombré, c'est-à-dire à l'opposé du phényle et mène au produit *syn* avec une excellente sélectivité de 28:1.<sup>83</sup> Le terme «effet endocyclique» est utilisé pour expliquer la diastéréosélectivité d'un radical qui se retrouve à l'intérieur d'un cycle formé par l'acide de Lewis.



## Schéma 34 Effet endocyclique.



L'effet endocyclique a été également observé avec les esters  $\delta$ -amino- $\beta$ -hydroxylés (Tableau 12).<sup>87</sup> Lorsque le groupement protecteur de l'amine n'est pas électroattracteur (Entrées 1 à 3), l'atome d'azote compétitionne avec l'ester pour l'acide de Lewis et de mauvaises sélectivités sont observées. Cette compétition peut être minimisée avec l'utilisation d'un groupement protecteur plus électroattracteur, ce qui diminue la nucléophilicité de l'amine. Ainsi, en passant de l'éthyle (Entrée 3) au benzyle (Entrée 4) jusqu'au Boc (Entrée 5), le caractère électronégatif du groupement protecteur augmente, favorisant ainsi l'établissement du chélate avec l'ester et améliorant la stéréosélectivité du produit *syn* issu de l'effet endocyclique.

Tableau 12 Effet endocyclique avec les esters  $\delta$ -amino- $\beta$ -hydroxylés.

100

101a (*anti*) :  $R_3 = H, R_4 = Me$   
 101b (*syn*) :  $R_3 = Me, R_4 = H$

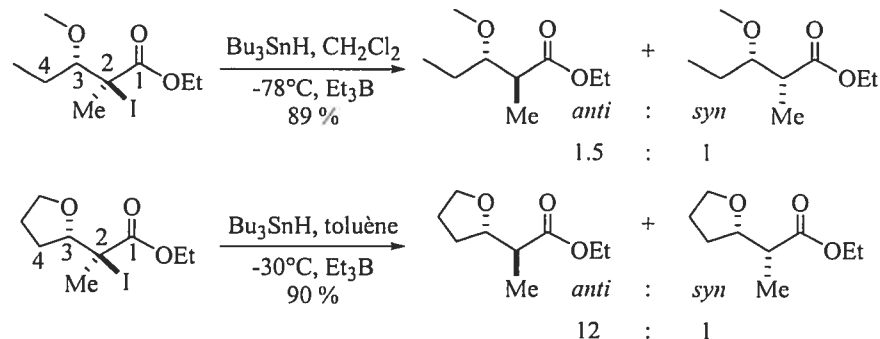
Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A.L.	Rendement <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup> ( <i>syn</i> : <i>anti</i> )
1	Et	H	AlCl <sub>3</sub>	97	2 : 1
2	Et	H	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub>	82	3 : 1
3	Et	Me	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub>	86	2 : 1
4	Bn	Me	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub>	80	14 : 1
5	Boc	Me	MgBr <sub>2</sub> ·OEt <sub>2</sub>	57 <sup>c</sup>	24 : 1 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Rendements déterminés par les  $\gamma$ -lactames isolés. <sup>b</sup> Rapports déterminés par les  $\gamma$ -lactames du résidu brut. <sup>c</sup> Rendement déterminé par les esters  $\beta$ -hydroxylés isolés. <sup>d</sup> Rapport déterminé par les esters  $\beta$ -hydroxylés du résidu brut.

## 2.4 Effet exocyclique

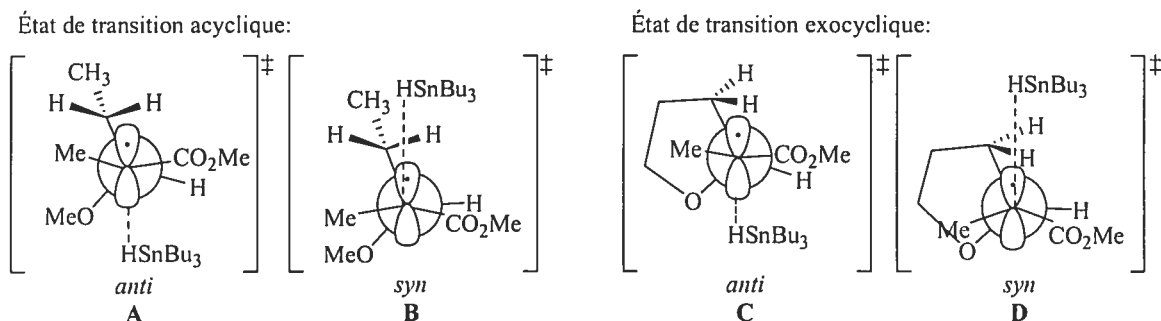
On a constaté que dans le système acyclique, lorsque la taille de R (le substituant sur le centre stéréogène) diminue, la diastéréosélectivité décroît (Tableau 11, Entrées 4, 5 et 6). Ainsi, dans le cas où R est un éthyle, on observe une très faible sélectivité (Schéma 35). La discrimination faciale du radical peut être augmentée en liant le groupement R (éthyle) et le  $\beta$ -méthoxy, ce qui correspond à la perte de seulement deux atomes d'hydrogène.<sup>84</sup> La réaction du transfert d'hydrogène du dérivé tétrahydrofurane donne un rapport de 12 : 1 comparativement au cas acyclique où la sélectivité n'est que de 1.5 : 1. Le terme «effet exocyclique» est donc employé pour désigner la différence de sélectivité observée lorsque le radical est formé à l'extérieur d'un cycle adjacent.

## Schéma 35 Effet exocyclique.



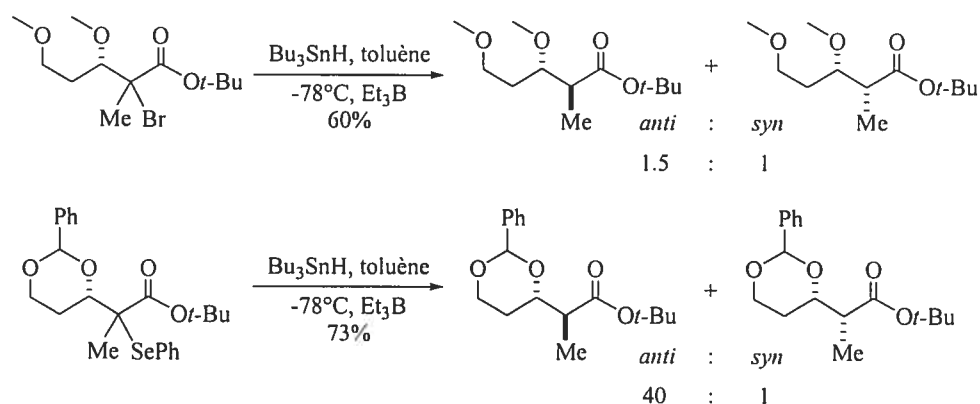
Pour rationaliser cette amplification de sélectivité, les énergies relatives des états de transition ont été considérées (Figure 13). Dans le système acyclique, la liberté de rotation du lien C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> permettrait la livraison de l'hydrure d'étain entre les deux atomes d'hydrogène du centre 4 (État de transition **B**), ce qui mènerait au produit *syn*. Par contre, la conformation du substrat tétrahydrofurane est rigidifiée par le cycle, ce qui force un des atomes d'hydrogène à se placer au-dessus du radical (État de transition **D**). Ainsi, l'attaque de l'hydrure d'étain par la face supérieure rend l'état de transition relativement plus haut en énergie dû à l'interaction stérique entre le réactif et l'atome d'hydrogène.<sup>84</sup> Les états de transition **A** et **C**, qui prédisent l'obtention du produit *anti*, seraient très rapprochés en énergie, l'attaque de l'hydrure d'étain s'effectuant dans un environnement presque identique. En conséquence, la différence d'énergie entre les états de transition **C** et **D** serait plus grande que celle entre **A** et **B**, ce qui expliquerait pourquoi le dérivé cyclique réagit plus sélectivement.

**Figure 13** États de transition de la stéréosélection acyclique et de l'effet exocyclique.



Suite à la découverte de l'effet exocyclique, notre groupe de recherche a exploité une méthode employant des groupements protecteurs pour accentuer la sélectivité *anti*. Les substrats fonctionnalisés utilisés lors des réactions de transfert d'hydrure sont des diols 1,2 et 1,3 protégés et des dérivés aminés protégés.<sup>85</sup> Par exemple, la réduction radicalaire d'un diol 1,3 protégé par des méthyles n'est pas sélective (Schéma 36). Or, le même diol protégé sous forme d'un benzyldène donne un rapport de 40 : 1 car il profite de la rigidité du cycle (effet exocyclique).

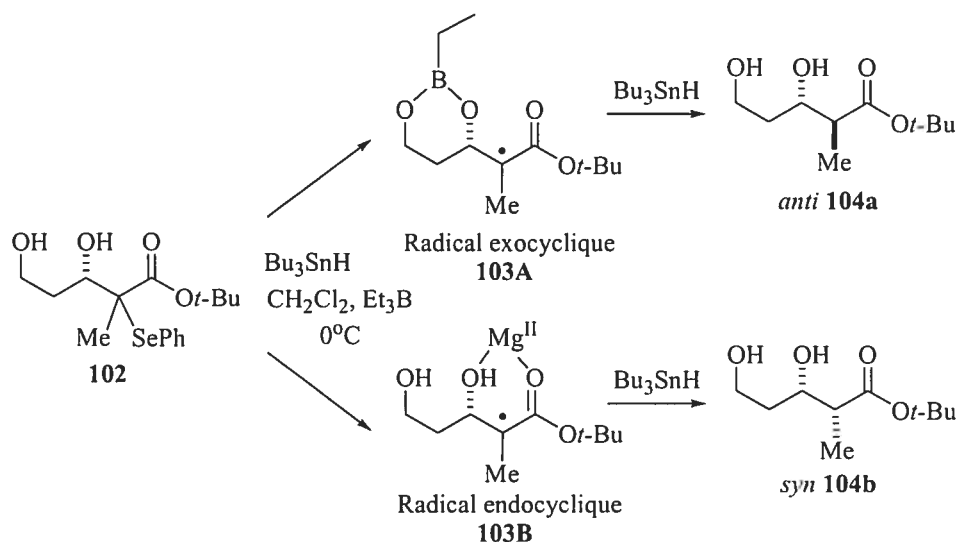
**Schéma 36 Réduction radicalaire des diols diprotégés acyclique et cyclique.**



Une stratégie plus élégante et plus pratique impliquerait la génération *in situ* du cycle temporaire avant la réaction radicalaire, éliminant ainsi les réactions additionnelles de protection et de déprotection. Pour ce faire, nous avons envisagé l'utilisation d'acides de Lewis bidentates (Tableau 13) pour former des complexes temporaires avec les sites de coordination du substrat.<sup>86</sup> Dans la situation où aucun additif n'est ajouté (Tableau 13, Entrée 1), le produit *syn* est légèrement préféré. Le produit proviendrait d'un cycle mimant l'effet endocyclique par un pont hydrogène entre le proton de l'alcool en  $\beta$  de l'ester et le carbonyle. Lorsque le substrat réagit avec une quantité stoechiométrique de  $\text{Et}_3\text{B}$  (Entrée 2), la diastéréosélectivité penche en faveur du produit *anti* avec un rapport de 20 : 1. Le boronate **103A** a été isolé et caractérisé par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  et du  $^{11}\text{B}$ .<sup>86</sup> Inversement, le dibromure de magnésium éthérate (Entrée 3) a mené au produit *syn* avec une excellente sélectivité (51 : 1). Dans cette condition, le magnésium a complexé le carbonyle et mimé l'effet endocyclique. Ainsi, il est possible d'obtenir les

deux diastéréoisomères de manière sélective à partir du même substrat en choisissant judicieusement l'acide de Lewis.

**Tableau 13 Réduction radicalaire diastéréosélective de 3,5-bis-hydroxyesters avec des acides de Lewis bidentates.**

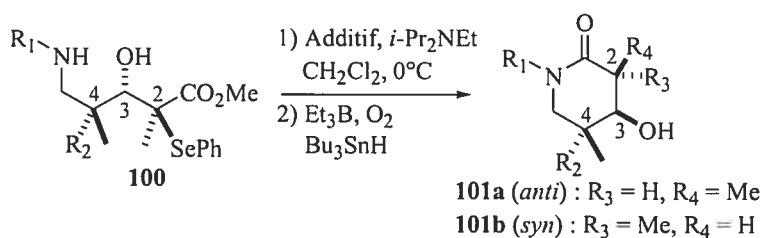


Entrée	Additif (équiv.)	<i>anti</i> : <i>syn</i>	Rendement (%)
1	Aucun	1 : 2	79
2	$\text{Et}_3\text{B}$ (1.3)	20 : 1	90
3	$\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (5.0)	1 : 51	80

L'effet exocyclique dans la série des esters  $\delta$ -amino- $\beta$ -hydroxylés a été observé avec ou sans acides de Lewis pour favoriser le produit 2,3-*anti* (Tableau 14).<sup>87</sup> D'abord, les entrées 1 et 2 illustrent des réactions effectuées en absence d'un acide de Lewis. Dans ces deux cas, la formation des produits *anti* originerait de l'effet exocyclique par la présence d'un pont hydrogène entre l'amine et l'hydroxyle. Plus tard, notre groupe de recherche a démontré qu'il est possible d'utiliser un acide de Lewis qui forme un chélate à six chaînons impliquant l'amine et l'alcool. La présence de ce cycle temporaire mimerait l'effet exocyclique et expliquerait les sélectivités *anti* élevées obtenues avec des acides de Lewis à base de silicium (Entrée 3, 6 et 9) et de bore (Entrées 4, 5, 7, 8, 10 et 11). Encore une fois, nous pouvons constater l'influence qu'exerce le groupe protecteur

de l'amine sur les rapports obtenus. L'utilisation d'un benzyle (Entrées 6 à 8) et d'un BOC (Entrées 9 à 11) rendraient l'amine moins nucléophile, défavorisant ainsi la formation du chélate en comparaison avec l'utilisation d'un éthyle (Entrées 3 à 5). Ceci rationaliserait les meilleures sélectivités obtenues pour le dernier cas. Il est intéressant de noter que l'observation d'intermédiaires cycliques impliquant le silicium a été réalisée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ .<sup>87</sup>

**Tableau 14 Effet exocyclique avec les esters  $\delta$ -amino- $\beta$ -hydroxylés.**



Entrée	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	Additif <sup>a</sup>	Rendement <sup>b</sup> (%)	r.d. <sup>c</sup> ( <i>anti</i> : <i>syn</i> )
1	Bn	Me	---	89	5 : 1
2	Et	Me	---	87	13 : 1
3	Et	Me	$\text{Me}_2\text{SiCl}_2$	85	85 : 1
4	Et	Me	$\text{Me}_2\text{BBr}$	84	70 : 1
5	Et	Me	$\text{Bu}_2\text{BOTf}$	67	70 : 1
6	Bn	Me	$\text{Me}_2\text{SiCl}_2$	84	40 : 1
7	Bn	Me	$\text{Me}_2\text{BBr}$	89	19 : 1
8	Bn	Me	$\text{Bu}_2\text{BOTf}$	85	11 : 1
9	Boc	Me	$\text{Me}_2\text{SiCl}_2$	91 <sup>d</sup>	2 : 1 <sup>e</sup>
10	Boc	Me	$\text{Me}_2\text{BBr}$	90 <sup>d</sup>	24 : 1 <sup>e</sup>
11	Boc	Me	$\text{Bu}_2\text{BOTf}$	92 <sup>d</sup>	10 : 1 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Substrat précomplexé par l'additif pendant 30 min. <sup>b</sup> Rendements déterminés par les  $\delta$ -lactames isolés.

<sup>c</sup> Rapports déterminés par les  $\delta$ -lactames du résidu brut. <sup>d</sup> Rendement déterminé par les esters  $\beta$ -hydroxylés isolés. <sup>e</sup> Rapport déterminé par les esters  $\beta$ -hydroxylés du résidu brut.

Ayant les adduits de Mukaiyama 3,4-*syn* et 3,4-*anti*, nous étions en bonne position afin d'étudier la deuxième étape de la séquence, soit la réduction radicalaire diastéréosélective. Comme il a été fait mention dans cette section, la relation stéréochimique des centres C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> peut être contrôlée par la stéréosélection acyclique, l'effet exocyclique ou l'effet endocyclique en variant la nature de l'acide de Lewis utilisé.

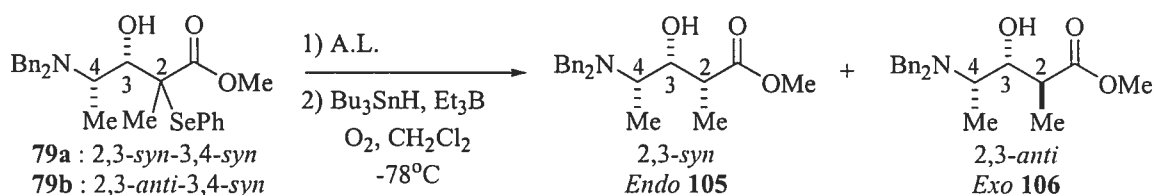
## 2.5 Optimisation de la réduction radicalaire en vue de l'obtention du motif 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle ; 2,3-*syn*

### 2.5.1 À partir du (3*S*,4*S*)-4-dibenzylamino-3-hydroxy-2-méthyl-2-phénylsélanypentanoate de méthyle

Dans un premier temps, nous avons choisi d'étudier la réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama **79a** et **79b** sous contrôle de l'effet endocyclique en vue de l'obtention du motif 2,3-*syn*-3,4-*syn* **105**. Pour ce faire, différents acides ayant des antécédents pour cet effet ont été essayés (Tableau 15).<sup>39</sup> Les acides de Lewis d'aluminium (Entrées 1 à 5 et 9 à 11) n'ont pas donné les résultats attendus. Curieusement, le AlCl<sub>3</sub> a même inversé la diastéréosélectivité pour favoriser le produit 2,3-*anti* (Entrée 6). L'utilisation de MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> a donné de meilleurs rapports pour le diastéréoisomère 2,3-*syn*. Un temps de précomplexation de l'acide de Lewis de 1.5 heures (Entrées 8 et 12) comparativement à 15 minutes (Entrée 7) permet d'augmenter le rapport de 2 : 1 à 5 : 1. Une plus longue précomplexation du substrat avec le MgBr<sub>2</sub>·OEt<sub>2</sub> permet probablement la formation d'un chélate entre les groupements hydroxy et ester de façon plus efficace. Des études par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H à basse température permettraient de confirmer cette hypothèse. Tel que discuté dans la section 1.4, l'affinité du magnésium pour le carbonyle de l'aldéhyde a permis de former un chélate et conduire au produit Cram chélate (3,4-*anti*) lors de l'aldolisation de Mukaiyama avec le *N,N*-dibenzylalaninal. Ainsi, pour la réduction radicalaire, on retrouve cette même affinité du magnésium envers le carbonyle de l'ester qui permet l'induction via l'effet endocyclique. Les rapports faibles à moyens peuvent être expliqués par la basicité de l'azote qui

provoquerait une compétition entre l'effet endocyclique et exocyclique. Il est intéressant de noter que la stéréochimie relative des centres 2 et 3 n'influence guère les sélectivités.

**Tableau 15 Réduction radicalaire du produit 79 avec différents acides de Lewis en vue de l'obtention du motif 2,3-*syn*-3,4-*syn*.**



Entrée	Substrat	A.L. (équiv.)	Temps de précomplexation	Rendement <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup> (Endo : Exo)
1	79a	$\text{AlMe}_3$ (1.5)	1 hr	0 <sup>c</sup>	nd
2	79a	$\text{AlMe}_3$ (3.0)	1.5 hrs	0 <sup>d</sup>	nd
3	79a	$\text{AlMe}_3$ (5.0)	1 hr	0 <sup>d</sup>	nd
4	79a	$\text{Me}_2\text{AlCl}$ (2.5)	30 min.	nd	3.5 : 1
5	79a	$\text{Me}_2\text{AlCl}$ (2.5) <sup>e</sup>	1.5 hrs	64	2 : 1
6	79a	$\text{AlCl}_3$ (1.2)	1.5 hrs	80	1 : 2
7	79a	$\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ (5.0)	15 min.	nd	2 : 1
8	79a	$\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ (5.0)	1.5 hrs	56	5 : 1
9	79b	$\text{AlMe}_3$ (1.3)	30 min.	17	3 : 1
10	79b	$\text{AlMe}_3$ (3.0)	30 min.	0 <sup>d</sup>	nd
11	79b	$\text{AlMe}_3$ (5.0)	30 min.	17	1 : 1
12	79b	$\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ (5.0)	1.5 hrs	68	5 : 1

<sup>a</sup> Rendement des 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle isolés. <sup>b</sup> Rapport déterminé par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut. <sup>c</sup> Produits de décomposition. <sup>d</sup> Produit de départ. <sup>e</sup> Ajout de 2.0 équiv. de DIEA.

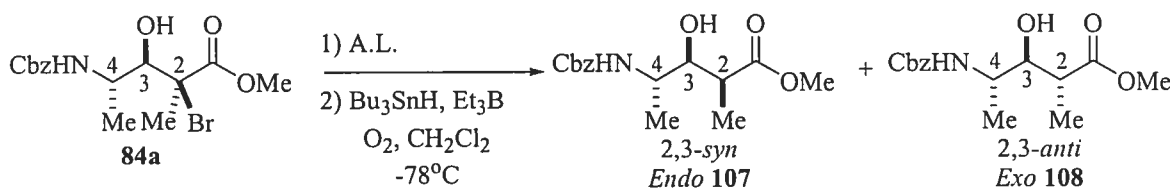
### 2.5.2 À partir du (3*R*,4*S*)-4-benzyloxycarbonylamino-2-bromo-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle

Le contrôle endocyclique dans la série 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle (3*R*,4*S*) pour mener au motif 2,3-*syn*-3,4-*anti* a été plus efficace. Le triméthylaluminium (Tableau 16, Entrée 1) a donné une excellente sélectivité (>20 : 1)



favorisant le produit *syn* avec un rendement de 65%. Un acide de bore ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) a été employé, mais un faible rapport de 2 : 1 a été obtenu (Entrée 2). Le produit 2,3-*anti* serait dérivé de la stéréosélection acyclique car le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ne peut pas former de chélate. Le benzyloxycarbonyle (Cbz), étant plus électroattracteur que le benzyle, minimiserait la compétition entre l'effet endocyclique et l'effet exocyclique. C'est pourquoi le produit *anti*, issu de l'effet exocyclique, ne serait pas observé avec  $\text{AlMe}_3$ , résultant en une excellente sélectivité en faveur du produit 2,3-*syn*.

**Tableau 16 Réduction radicalaire du produit 84a avec différents acides de Lewis en vue de l'obtention du motif 2,3-*syn*-3,4-*anti*.**



Entrée	A.L. (équiv.)	Temps de précomplexation	Rendement <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup> (Endo : Exo)
1	$\text{AlMe}_3$ (3.0)	30 min.	65	>20 : 1
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.1)	30 min.	90	2 : 1

<sup>a</sup> Rendement des 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle isolés. <sup>b</sup> Rapport déterminé par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut.

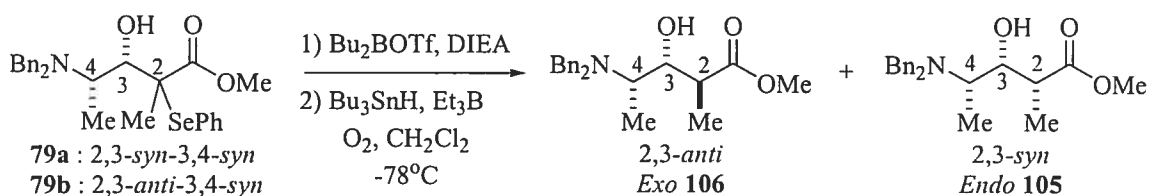
## 2.6 Optimisation de la réduction radicalaire en vue de l'obtention du motif 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle 2,3-*anti*

### 2.6.1. À partir du (3*S*,4*S*)-4-dibenzylamino-3-hydroxy-2-méthyl-2-phénylsélanypentanoate de méthyle

Suite à l'établissement de la relation stéréochimique 2,3-*syn* par des acides de Lewis à base de magnésium et d'aluminium, l'étude de la réduction radicalaire menant à la relation stéréochimique 2,3-*anti*, sous contrôle de la stéréosélection acyclique ou de l'effet exocyclique, constituera notre prochain objectif.

Il y a quelques années, notre laboratoire a étudié les sélectivités obtenues par l'utilisation du Bu<sub>2</sub>BOTf et depuis, il est reconnu comme l'acide de Lewis le plus efficace pour mener aux produits issus de l'effet exocyclique.<sup>39b,c,d,e,86</sup> Le substrat doit être complexé avec le Bu<sub>2</sub>BOTf et la DIEA avant l'ajout de l'hydruire d'étain et la triéthylborane afin de former le borinate. Une précomplexation de 1.5 heures fournit exclusivement le produit *anti* (Tableau 17, Entrées 2 et 6). Un large excès de l'acide de Lewis (3.0 équiv.) mène à de plus faibles rapports et des rendements moins élevés, la décomposition du produit de départ étant observée dans de tels cas (Entrées 3, 4 et 7).

**Tableau 17 Réduction radicalaire des adduits 79 avec le Bu<sub>2</sub>BOTf en vue de l'obtention du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn*.**



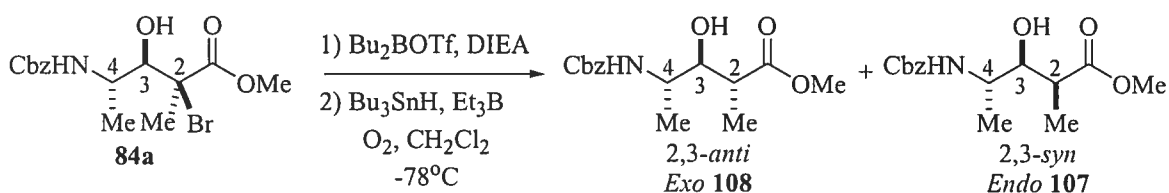
Entrée	Substrat	Bu <sub>2</sub> BOTf (équiv.)	DIEA (équiv.)	Temps de précomplexation	Rendement <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup> (Exo : Endo)
1	79a	1.3	1.5	15 min.	47	8 : 1
2	79a	1.3	1.5	1.5 hrs	87	>20 : 1
3	79a	3.0	3.5	15 min.	55 <sup>c</sup>	1.3 : 1
4	79a	3.0	3.5	1.5 hrs	55	5 : 1
5	79b	1.3	1.5	15 min.	33	13 : 1
6	79b	1.3	1.5	1.5 hrs	88	>20 : 1
7	79b	3.0	3.5	30 min.	nd	3 : 1

<sup>a</sup> Rendement des 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle isolés. <sup>b</sup> Rapport déterminé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H du résidu brut. <sup>c</sup> Rendement déterminé par conversion du substrat de départ.

2.6.2. À partir du (3*R*,4*S*)-4-benzyloxycarbonylamino-2-bromo-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle

Le dernier des quatre motifs, caractérisé par les stéréochimies relatives 2,3-*anti*-3,4-*anti*, est obtenu par la réduction radicalaire diastéréosélective de l'adduit de Mukaiyama Cram chélate **84a** avec le Bu<sub>2</sub>BOTf (Tableau 18). En présence de 1.3 équivalent d'acide de Lewis, un rapport de 7 : 1 et un rendement de 76% sont obtenus (Entrée 1). Cependant, en augmentant à 3.0 équivalents de Bu<sub>2</sub>BOTf, la réaction favorise le produit 2,3-*anti* avec un rendement de 70% et une excellente sélectivité (Entrée 2). Dans cette série, le temps de précomplexation n'influence pas la diastéréosélectivité.

**Tableau 18 Réduction radicalaire du produit **84a** avec le Bu<sub>2</sub>BOTf en vue de l'obtention du motif 2,3-*anti*-3,4-*anti*.**

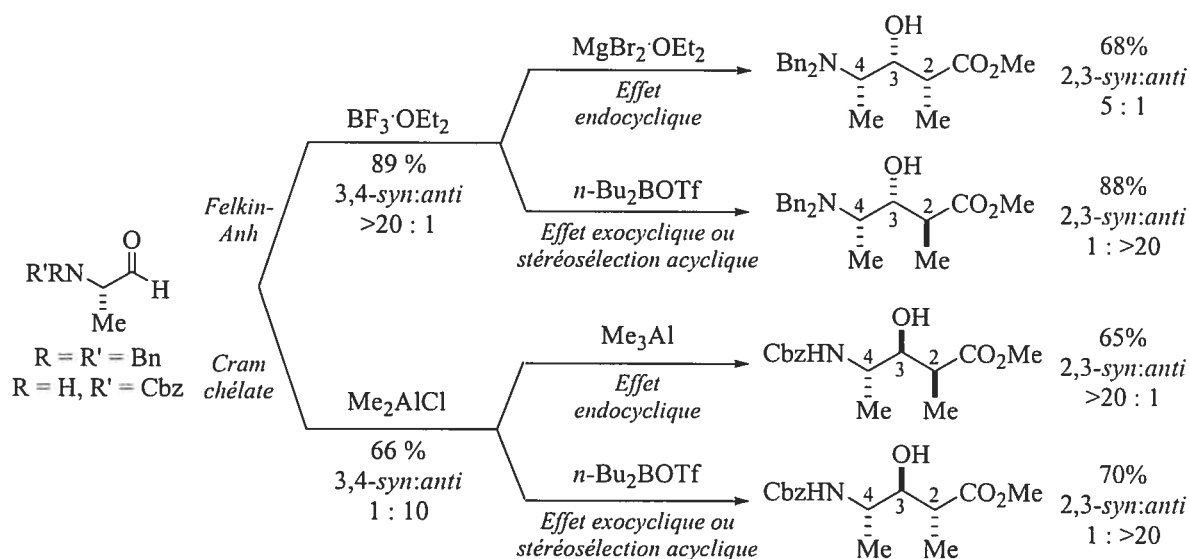


Entrée	Bu <sub>2</sub> BOTf (équiv.)	DIEA (équiv.)	Temps de précomplexation	Rendement <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup> (Exo : Endo)
1	1.3	1.5	15 min.	76	7 : 1
2	3.0	3.5	30 min.	70	>20 : 1

<sup>a</sup> Rendement des 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle isolés. <sup>b</sup> Rapport déterminé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H du résidu brut.

Les quatre 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle ont donc été obtenus avec des sélectivités moyennes à excellentes (Schéma 37). Il a été démontré dans cette section que l'issue stéréochimique de la réduction radicalaire est contrôlée par l'acide de Lewis utilisé et aussi par la nature des groupements protecteurs sur l'amine. La stéréosélection acyclique, l'effet exocyclique ou l'effet endocyclique ont permis de rationaliser les diastéréosélectivités obtenues pour chacun des motifs.

Schéma 37 Synthèse diastéréosélective des quatre motifs 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle.



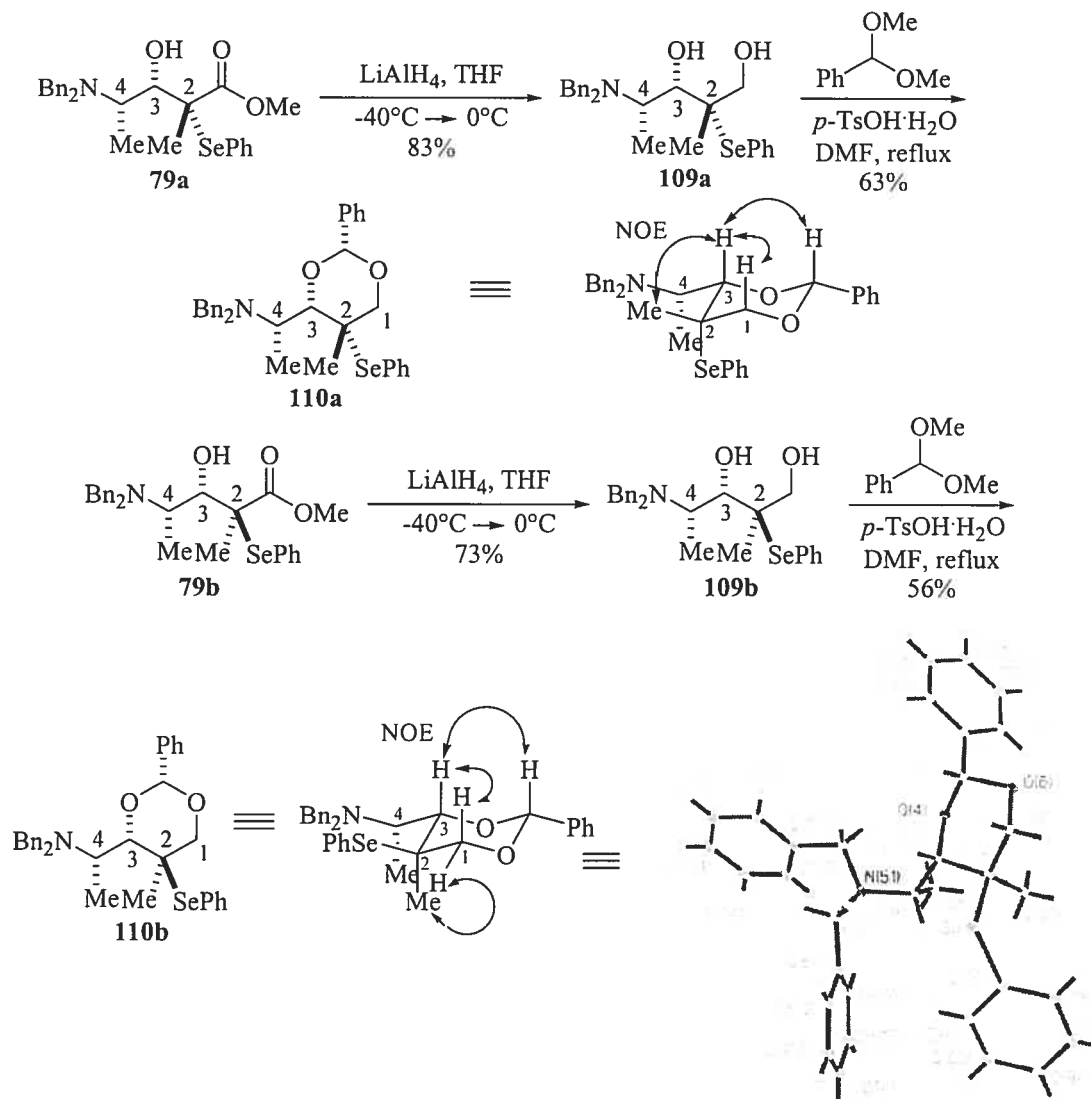
## Chapitre 3

### Preuves de structure

L'assignation rigoureuse de la stéréochimie relative des adduits de l'aldolisation de Mukaiyama **79a**, **79b**, **80a**, **84a** ainsi que des produits de la réduction radicalaire **105**, **106**, **107** et **108** a été effectuée par analyse de spectres RMN  $^1\text{H}$ , COSY, NOESY et par diffraction des rayons-X.

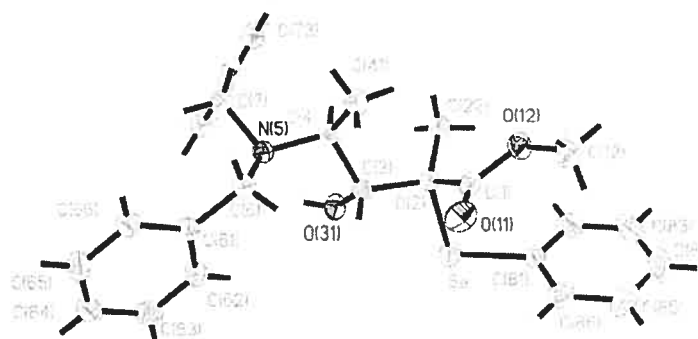
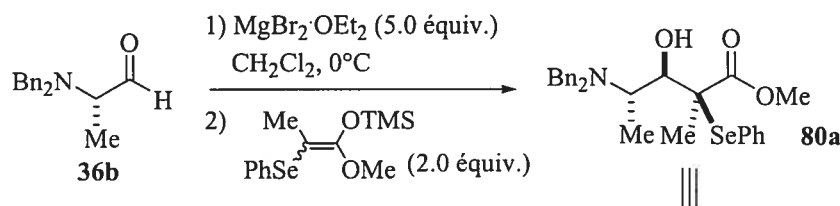
Les deux produits Felkin-Anh provenant de l'aldolisation de Mukaiyama à partir du *N,N*-dibenzylalaninal ont été transformés en benzylidènes correspondants (Schéma 38). Pour ce faire, les esters **79a** et **79b** ont été réduits par  $\text{LiAlH}_4$  pour donner les produits **109a** et **109b** respectivement. Par la suite, les diols ont été convertis en acétals de type benzylidène avec le benzaldéhyde diméthylacétal et l'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate en quantité catalytique à reflux. L'analyse du spectre NOESY du produit **110a** confirme que le proton axial de l'acétal en  $\text{C}_1$  et le proton en  $\text{C}_3$  sont du même côté du cycle (Schéma 38) et qu'il en est de même pour le méthyle du centre quaternaire et le proton de l'alcool secondaire en position axiale, confirmant la relation 2,3-*syn*-3,4-*syn*. L'autre diastéréoisomère **110b** démontre un couplage entre ce même méthyle et le proton en position équatoriale ( $\text{C}_1$ ) de l'alcool primaire, prouvant ainsi la stéréochimie relative attendue 2,3-*anti*-3,4-*syn*. L'étude cristallographique par diffraction des rayons-X (voir rapport en Annexe) du produit **110b** (Schéma 38) a validé les études spectroscopiques. Enfin, puisque la réduction radicalaire de chacun des deux diastéréoisomères mène aux mêmes produits, ceci indique qu'ils ne diffèrent qu'au niveau du carbone portant le phénylsélénium.

Schéma 38 Preuves de structure des produits de Mukaiyama 79a et 79b.



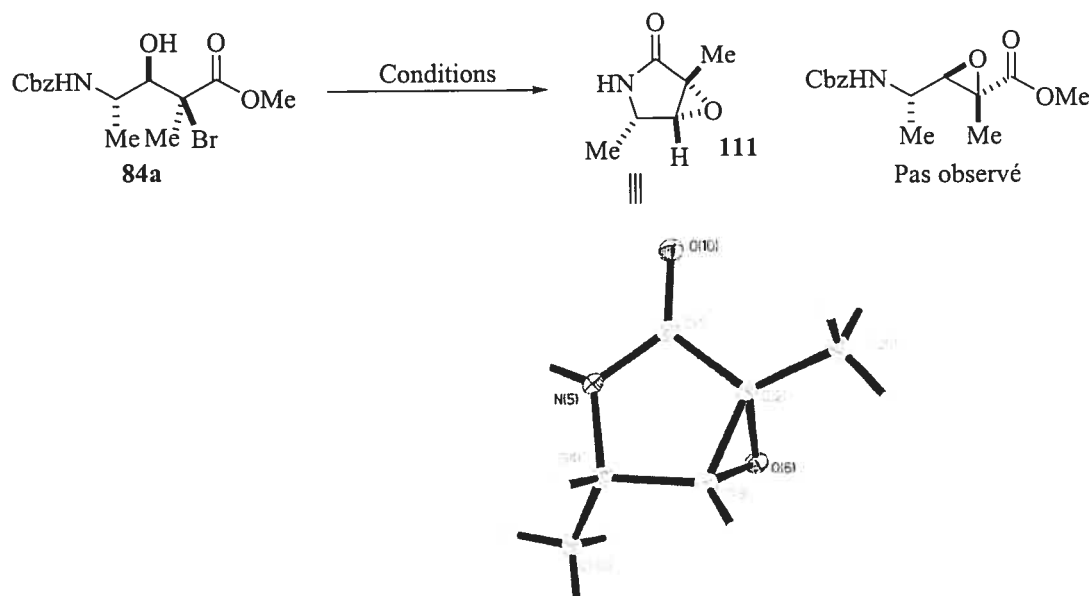
Le produit Cram chélate issu de l'aldolisation de Mukaiyama avec le *N,N*-dibenzylalaninal (Schéma 39) est isolé sous forme d'un cristal blanc dont la structure a été prouvée via une étude cristallographique par diffraction des rayons-X (voir rapport en Annexe).

**Schéma 39 Preuve de structure du produit 80a par diffraction des rayons-X.**



La preuve de structure de l'adduit de Mukaiyama **84a** via la formation d'un époxyde s'est avérée plus difficile que prévu. Étonnamment, une lactame fusionnée à un époxyde **111** a été obtenue avec un rendement de 55%. Plusieurs conditions ont été essayées, mais les meilleurs résultats ont été obtenus avec le NaH dans le THF ou MeONa dans le méthanol (Tableau 19). Le mécanisme menant à ce bicyclic s'explique par la formation de la lactame suite à l'attaque de l'amine déprotonée sur l'ester et par le déplacement intramoléculaire de l'atome de brome par l'alcoolate. La structure a été confirmée par une étude cristallographique par diffraction des rayons-X (voir rapport en Annexe).

**Tableau 19** Preuve de structure du produit 84a par la formation d'une lactame.

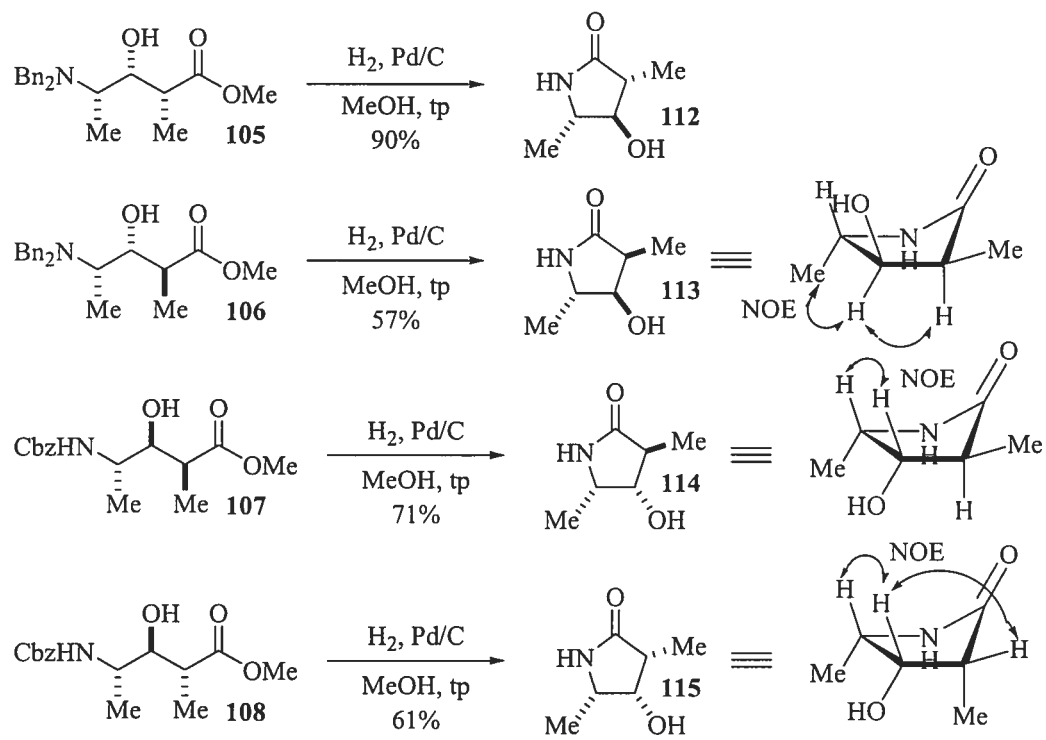


Entrée	Conditions	Résultats
1	EtONa (1.1 équiv.), EtOH, tp	Produits inconnus
2	NaH (2.0 équiv.), THF, tp	Lactame 55%
3	MeONa (1.5 équiv.), MeOH, tp	Lactame 55%
4	Et <sub>3</sub> N (2.0 équiv.), tp	Produit de départ

Les structures des quatre produits résultants de la réduction radicalaire ont été déterminées par la formation de lactames correspondantes (Schéma 40). L'hydrogénation des benzyles et du benzyloxycarbonyl activée par le Pd/C est effectuée afin d'obtenir l'amine libre. La caractérisation de la lactame **112** dérivant du produit 2,3-*syn*-3,4-*syn* a été rapportée dans la littérature.<sup>88</sup> Dans les trois autres cas, les déplacements chimiques des protons ont été assignés par les spectres COSY et les couplages des spectres NOESY ont confirmé les stéréochimies relatives des produits.



**Schéma 40** Preuves de structure des quatre produits de la réduction radicalaire par la formation de lactames correspondantes.



## Chapitre 4

### Synthèse du fragment C<sub>21</sub>-C<sub>26</sub> de la Superstolide A

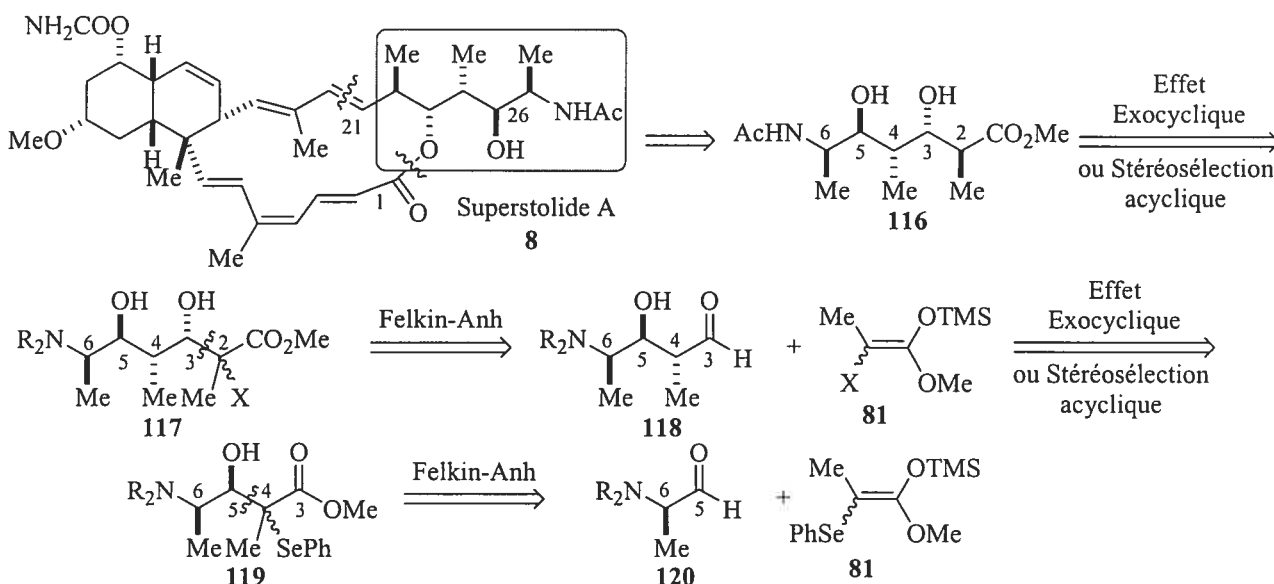
#### 4.1 Le fragment C<sub>21</sub>-C<sub>26</sub> de la Superstolide A

Tel que présenté dans l'introduction de ce mémoire, la Superstolide A, un agent anticancer cytotoxique, possède un motif alcool aminé comprenant cinq centres stéréogènes contigus. Le fragment C<sub>21</sub>-C<sub>26</sub> de cette macrolactone a suscité l'intérêt de plusieurs groupes de recherche en vue de développer différentes méthodologies pour le synthétiser.<sup>89</sup> Une stratégie consiste à introduire l'amine par un déplacement de type S<sub>N</sub>2 d'un mésylate<sup>89g</sup> ou d'un alcool par une réaction de Mitsunobu.<sup>89b</sup> Certains auteurs ont employé l'addition de réactifs chiraux sur un aldéhyde  $\alpha$ -aminé tels que l'allényle de zinc de Marshall en présence d'un réactif d'indium,<sup>89c</sup> un énolate de bore chiral de Paterson<sup>89d</sup> et des dérivés de la diisopinocamphéylborane de Brown.<sup>89a</sup> Roush a été contraint d'utiliser le réactif de Brown car les crotylboronates développés dans son laboratoire n'ont pas donné les stéréochimies attendues.<sup>89e,f</sup> Il est à noter qu'aucune synthèse totale de la Superstolide A n'a été rapportée dans la littérature jusqu'à ce jour.

Il est intéressant de constater que notre méthodologie peut être appliquée à la synthèse du fragment C<sub>21</sub>-C<sub>26</sub> de ce macrolide de façon diastéréosélective. Les réactions de notre stratégie seraient alors contrôlées uniquement par le substrat car chaque centre stéréogène nouvellement formé induira la chiralité du prochain centre créé. L'itération de la séquence d'aldolisation de Mukaiyama et de la réduction radicalaire sur un aldéhyde plus complexe devrait conduire au fragment désiré. L'analyse rétrosynthétique du fragment C<sub>21</sub>-C<sub>26</sub> est illustrée au schéma 41. Le couplage du fragment **116** avec le reste de la molécule pourrait s'effectuer aisément par une réaction d'oléfination au niveau du carbone 21, qui originerait de l'ester de notre fragment cible transformé en aldéhyde. Une estérification intramoléculaire impliquant l'alcool en C<sub>3</sub> assurerait l'établissement de la macrolactone. Une réduction radicalaire du précurseur **117** sous le contrôle de l'effet exocyclique ou de la stéréosélection acyclique serait requise afin d'établir la stéréochimie

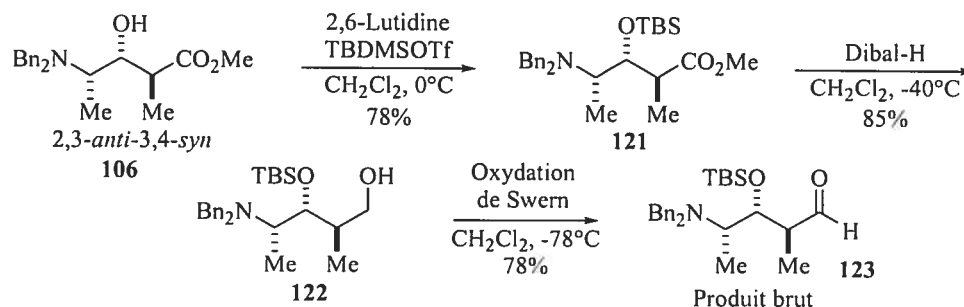
relative 2,3-*anti* de notre fragment cible. La relation 3,4-*syn* de ce précurseur radicalaire résulterait d'une aldolisation de Mukaiyama entre l'aldéhyde **118** et l'éther d'énol silylé **81** sous contrôle Felkin-Anh. La synthèse du motif **118** a été décrite précédemment et requiert la même séquence itérative à partir de l'aldéhyde **120**. Il est à noter que la stéréochimie absolue du centre 26 est *R*. Cependant, nous avons utilisé la L-alanine, un acide aminé naturel, comme produit de départ ayant la configuration *S*, et ce, pour des raisons de coût du produit. Ainsi, l'antipode du fragment serait obtenu, mais cela n'affectera en rien l'étude de la diastéréosélectivité des deux réactions lors de l'itération de la séquence.

#### Schéma 41 Rétrosynthèse du fragment C<sub>21</sub>-C<sub>26</sub> de la Superstolide A.



#### 4.2 Première voie de synthèse : itération avec l'aldéhyde 4-aminé *N,N*-dibenzylé

Afin d'obtenir l'aldéhyde **123** (Schéma 42), l'alcool secondaire du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn* **106** est d'abord protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle avec un rendement de 78%. Ensuite, l'ester **121** est réduit en alcool primaire **122** avec le Dibal-H et l'aldéhyde **123** est obtenu suite à une oxydation de Swern, puis est utilisé sans autre purification.

**Schéma 42 Synthèse de l'aldéhyde 123 silylé en C<sub>3</sub>.**


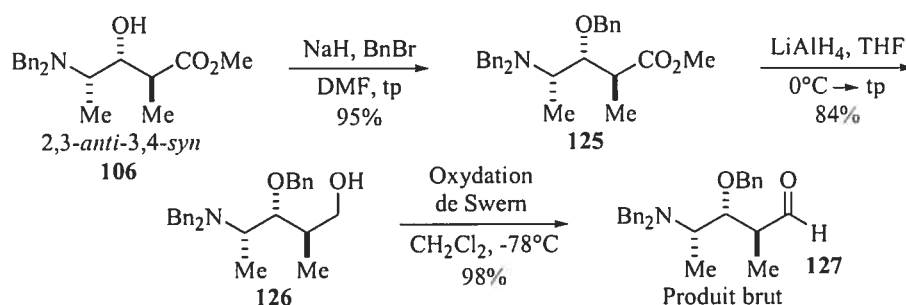
L'aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde **123** a été conduite sous différentes conditions (Tableau 20). Le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  a été utilisé afin d'activer sélectivement le carbonyle (Entrées 1 à 4), mais seulement le produit de départ et des produits inconnus ont été récupérés. Même en réchauffant le mélange réactionnel à la température ambiante, aucune réactivité n'a été observée. Les acides de Lewis d'aluminium (Entrée 5) et de titane (Entrée 6) ont donné le produit de départ épimérisé. Pour confirmer si le produit obtenu correspond à l'épimère de l'aldéhyde, le substrat de départ a été mis en solution avec la triéthylamine et le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  séparément en absence de l'énolate et le même mélange d'épimères a été obtenu.

**Tableau 20 Aldolisation de Mukaiyama sur l'aldéhyde 123 silylé en C<sub>3</sub>.**

Entrée	A.L. (équiv.)	X	Température (°C)	Temps de réaction	Résultat
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.5)	Br	-78 → 0	2 hrs → 3 hrs	Produit de départ + produits inconnus
2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.5)	Br	0	Une nuit	Produit de départ + produits inconnus
3	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.5)	SePh	0	Une nuit	Produit de départ + produits inconnus
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.5)	Br	0 → tp	4 hrs → 4 jrs	Produits inconnus
5	$\text{Me}_2\text{AlCl}$ (2.5)	Br	0 → tp	4 hrs → 4 jrs	Produit de départ épimérisé
6	$\text{TiCl}_4$ (1.1)	Br	0	2 hrs	Produit de départ épimérisé

Estimant que la faible réactivité de l'aldéhyde **123** était due à l'encombrement stérique causé par le groupement silyle de l'alcool secondaire, nous avons opté pour le groupe benzyle afin d'éviter les problèmes observés précédemment (Schéma 43). Ainsi, le produit **125** est obtenu à 95% de rendement suite à une protection de l'alcool **106** avec le bromure de benzyle et l'hydruire de sodium. Par la suite, l'ester est réduit par  $\text{LiAlH}_4$  avec 84% de rendement pour mener à l'alcool primaire **126**. L'oxydation de Swern conduit à l'aldéhyde **127** qui sera employé sans autre purification dans la condensation aldolique.

**Schéma 43 Synthèse de l'aldéhyde 127 benzylé en C<sub>3</sub>.**



Malheureusement, les résultats de la condensation aldolique de Mukaiyama n'ont pas été améliorés après ce changement de groupe protecteur (Tableau 21). Même avec un grand excès de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (Entrées 1 et 2) à la température ambiante, aucun produit n'a été observé, seuls le produit de départ et son épimère ayant été récupérés. L'utilisation du chlorure de diméthylaluminium n'a démontré aucune réactivité (Entrées 3 et 4). La nature du groupement protecteur de l'alcool ne semble guère affecter la réactivité de la l'aldolisation.

**Tableau 21 Aldolisation de Mukaiyama l'aldéhyde 127 benzylé en C<sub>3</sub>.**

Reaction scheme: Aldehyde 127 (Bn<sub>2</sub>N-CH(Me)-CH(OMe)-CHO) reacts with enol ether 81 (Me-C(X)=C(OMe)-OTMS, 2.0 equiv.) in the presence of an acid catalyst (A.L.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to form product 128 (Bn<sub>2</sub>N-CH(Me)-CH(OMe)-CH(OH)-C(OMe)(X)-CHO).

Entrée	A.L. (équiv.)	X	Température (°C)	Temps de réaction	Résultat
1	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (3.0)	Br	0 → tp	Une nuit	Produit de départ épimérisé
2	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (3.0)	SePh	0 → tp	Une nuit	Produit de départ épimérisé
3	Me <sub>2</sub> AlCl (3.0)	Br	tp	2 hrs	Produit de départ + produits inconnus
4	Me <sub>2</sub> AlCl (3.0)	SePh	tp	2 hrs	Produit de départ + produits inconnus

D'autres conditions expérimentales ont été employées avec des énolates de bore formés *in situ* d'après les conditions d'Evans (Tableau 22).<sup>90</sup> Avec 1.5 équivalent de l'énolate bromé ou sélééné (Entrées 1 et 2), le mélange d'épimères de l'aldéhyde de départ a encore été obtenu. Même avec l'utilisation de 5.0 équivalents d'énolate, des produits de décomposition sont observés ou le produit de départ épimérisé est récupéré avec les réactifs séléénés et bromés respectivement (Entrées 3 à 6).

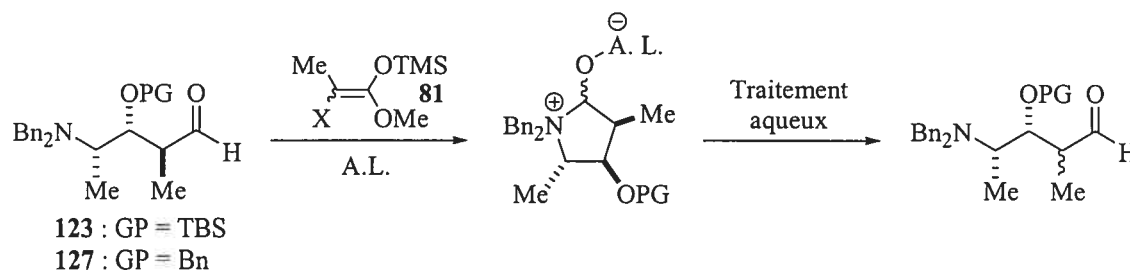
**Tableau 22 Aldolisation avec un énoate de bore sur l'aldéhyde benzylé en C<sub>3</sub>.**

$\text{Bn}_2\text{N}-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}(\text{OGP})-\text{CHO} + \text{Me}-\text{CH}(\text{X})-\text{CO}_2\text{Me} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{DIEA, Bu}_2\text{BOTf}}$ 
 $\text{Bn}_2\text{N}-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}(\text{OGP})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}(\text{X})-\text{CO}_2\text{Me}$

**123** : GP = TBS      **129a** : X = SePh  
**127** : GP = Bn      **129b** : X = Br  
**124** : GP = TBS  
**128** : GP = Bn

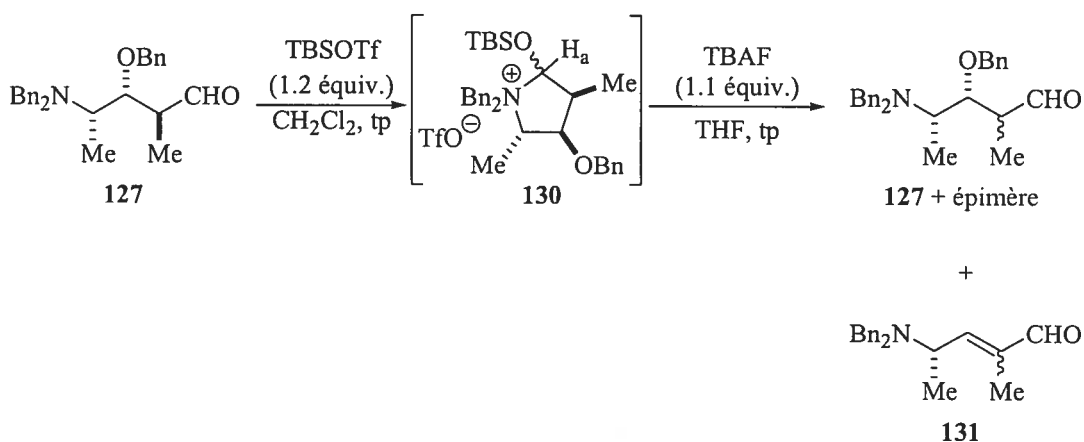
Entrée	GP	X (équiv.)	DIEA (équiv.)	Bu <sub>2</sub> BOTf (équiv.)	Température (°C)	Temps de réaction	Résultat
1	Bn	SePh (1.0)	1.5	1.5	0 → tp	Une nuit	Produit de départ épimérisé
2		Br (1.0)	1.5	1.5	0 → tp	Une nuit	Produit de départ épimérisé
3		SePh (5.0)	5.0	5.0	0	2 hrs	Produits inconnus
4		Br (5.0)	5.0	5.0	0	2 hrs	Produit de départ épimérisé
5	TBS	SePh (5.0)	5.0	5.0	0	2 hrs	Produits inconnus
6		Br (5.0)	5.0	5.0	0	2 hrs	Produit de départ épimérisé

Une hypothèse a été suggérée afin d'expliquer le manque de réactivité des aldéhydes **123** et **127** (Schéma 44). Étant donné que les deux benzyles de l'amine ne sont pas des groupements protecteurs particulièrement électroattracteurs, il est possible que l'amine soit assez nucléophile pour attaquer intramoléculairement l'aldéhyde activé par l'acide de Lewis. La formation du *N,O*-acétal cyclique à cinq chaînons empêcherait la réaction avec l'énoate silylé et l'aldéhyde serait régénéré pendant le traitement aqueux.

**Schéma 44 Hypothèse mécanistique pour l'absence de réactivité lors de l'aldolisation de Mukaiyama.**

Une expérience a été effectuée dans le but de prouver que l'attaque de l'amine tertiaire sur l'aldéhyde a vraiment lieu (Schéma 45). L'aldéhyde **127** a été mis en solution avec 1.1 équivalent de TBSOTf pour activer l'aldéhyde et le *N,O*-acétal silylé **130** a été observé par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  par la présence du proton  $\text{H}_a$  ( $\delta = 5.45$  ppm et 5.51 ppm). Ensuite, la déprotection de l'éther silylé avec 1.1 équivalent de TBAF a redonné l'aldéhyde de départ **127** et son épimère ainsi que les deux isomères du produit d'élimination **131** en tant que produits minoritaires.

**Schéma 45** Expérience pour démontrer la cyclisation intramoléculaire.



Par conséquent, nous devons trouver une solution afin de remédier à ce problème. La nucléophilicité de l'amine doit être diminuée pour empêcher cette attaque intramoléculaire. Nous avons donc décidé de changer les groupements protecteurs de l'amine pour en modifier la nature électronique et ainsi éviter la condensation entre l'amine et l'aldéhyde.

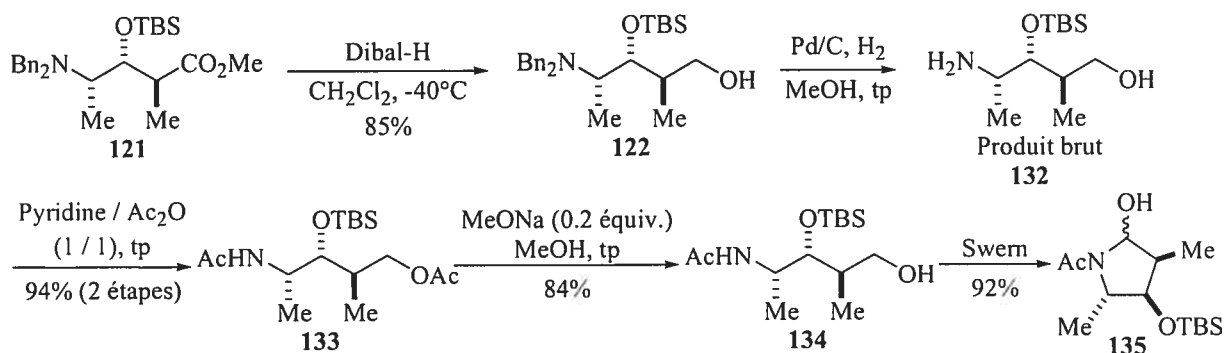
#### 4.3 Deuxième voie de synthèse : itération avec l'aldéhyde 4-aminé *N*-acétylé

Puisque le fragment de la Superstolide A comprend une amine protégée sous forme d'un acétamide, nous avons décidé d'installer ce groupement protecteur avant l'aldolisation de Mukaiyama (Schéma 46). Il est possible que l'acétyle, étant plus



électroattracteur que les benzyles, rendrait l'amine moins nucléophile et empêcherait l'attaque intramoléculaire. Ainsi, l'ester **121** est réduit en alcool **122** avec un rendement de 85% en employant le Dibal-H. Puis, les benzyles sont hydrogénolysés à l'aide de Pd/C et l'alcool aminé brut **132** est protégé par des groupements acétyles. L'ester **133** est ensuite hydrolysé en milieu basique avec le méthanoate de sodium pour donner l'alcool primaire **134**. Malheureusement, l'oxydation par la méthode de Swern n'a pas donné l'aldéhyde attendu. Les deux isomères du *N,O*-acétal **135** ont plutôt été obtenus avec un rendement de 92%. Ceci concorde avec notre hypothèse de l'attaque intramoléculaire de l'amine. Dans ce cas ci, l'aldéhyde n'a pas eu besoin d'être activé par un acide de Lewis avant l'addition de l'amine. L'encombrement stérique est aussi un facteur dont il faut tenir compte. La présence de l'acétyle diminue considérablement l'encombrement de l'amine comparativement aux deux benzyles, ce qui pourrait expliquer la facilité avec laquelle les produits **135** sont formés.

**Schéma 46 Synthèse de l'aldéhyde avec l'acétate comme groupe protecteur de l'amine.**

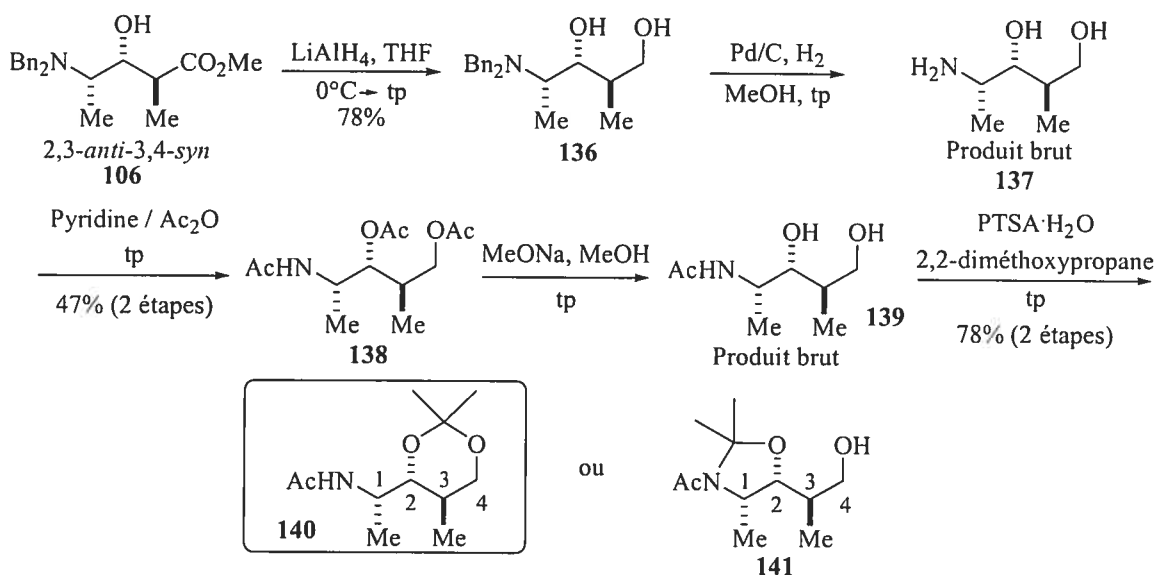


**4.4 Troisième voie de synthèse : utilisation d'un groupement protecteur cyclique entre l'amine et l'hydroxyle en C<sub>3</sub> de l'aldéhyde**

Comme nous ne pouvons pas modifier la nature électronique de l'amine efficacement, il faudrait trouver un groupement protecteur qui soit capable de rigidifier la molécule afin d'empêcher l'addition intramoléculaire. Dans la synthèse du fragment C<sub>18</sub>-C<sub>26</sub> de la Superstolide A de Roush,<sup>89e,f</sup> les crotylboration ont été effectuées sur des

aldéhydes où un acétonide agit comme groupement protecteur de l'amine et de l'alcool secondaire. La synthèse d'un modèle semblable a été effectuée afin d'empêcher la cyclisation intramoléculaire (Schéma 47). Pour accéder à l'aldéhyde désiré, l'ester du motif 2,3-*anti*-3,4-*syn* **106** est réduit pour donner le diol **136** avec un rendement de 78%. Ensuite, la débenzylation de l'amine mène au diol aminé brut **137** qui est acétylé en présence de Ac<sub>2</sub>O et de pyridine. Puis, les esters **138** sont clivés pour donner le diol brut **139**. On s'attendait à ce que l'acétonide à cinq chaînons **141** soit favorisé au cycle à six chaînons **140**, mais l'amine n'a pas réagi et seul l'acétonide issu du diol a été isolé. La formation du *N,O*-acétal a aussi été essayée dans les mêmes conditions avec l'amine libre **137**, c'est-à-dire avant l'introduction du groupement acétate, mais plusieurs produits inconnus ont été obtenus.

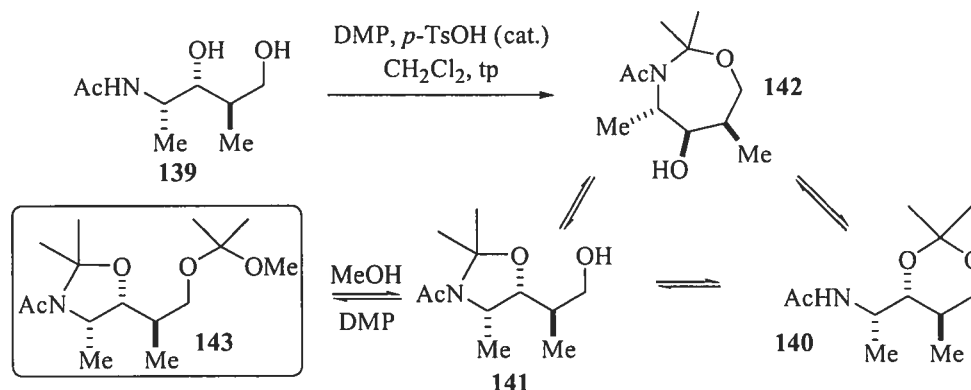
**Schéma 47** Tentative de la synthèse de l'alcool **141** avec *N,O*-acétal comme groupe protecteur.



Selon Paintner,<sup>91</sup> il est possible de favoriser la formation du produit à cinq chaînons **141** comparativement à ses analogues à six et sept chaînons (Schéma 48). Pour ce faire, l'addition du 2-méthoxypropène permet de piéger le méthanol libéré lorsque **141** réagit avec le DMP pour former **143** et ainsi pousser l'équilibre vers le produit **143**.

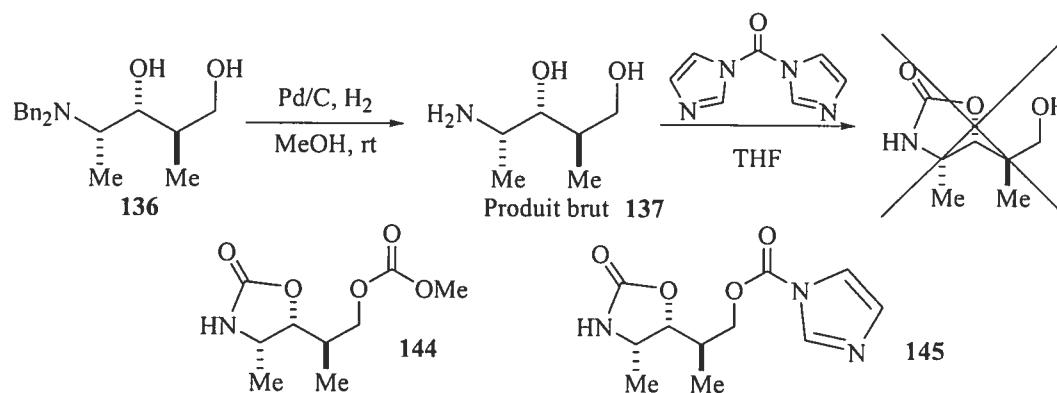
Finalement, l'alcool **141** peut être formé par un traitement de l'acétal **143** avec du gel de silice.

**Schéma 48 Formation améliorée du *N,O*-acétal à cinq chaînons.**



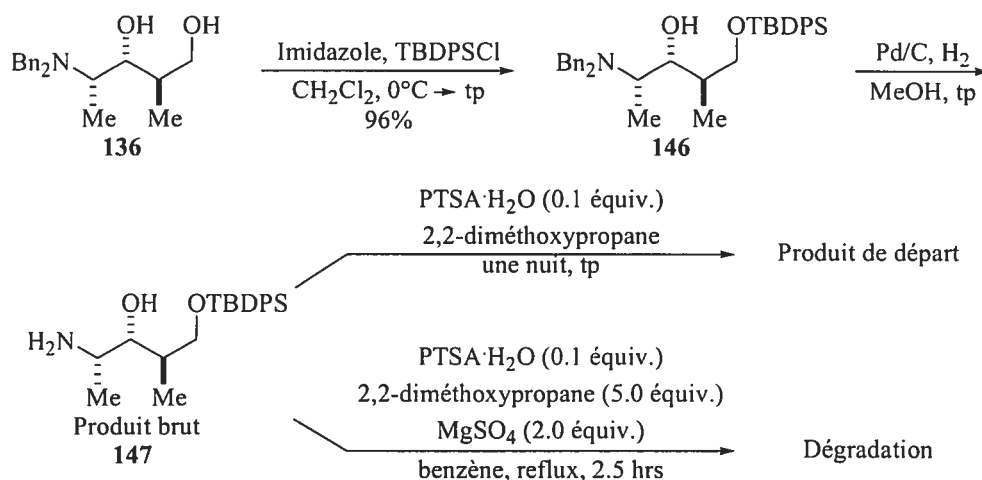
Les conditions de Paintner ont alors été employées pour notre modèle du diol aminé **139** pour favoriser la formation du *N,O*-acétal à cinq chaînons. Selon la procédure de la littérature, 3.2 équivalents du 2-méthoxypropène et 0.5 équivalent de *p*-TsOH sont utilisés dans le 2,2-diméthoxypropane comme solvant (0.1 M). Lorsque l'acétamide **139** est soumis dans ces conditions, l'acétonide à six chaînons **140** est encore obtenu après six jours de réaction à température ambiante. L'amine libre **137**, pour sa part, réagit pendant trois jours à la même température pour donner un mélange de produits inconnus. Sachant que la formation de l'acétonide est effectuée sous des conditions thermodynamiques, ces résultats peuvent être rationalisés par la stabilité des produits finaux. L'acétonide à six chaînons **140** serait plus bas en énergie que le produit **141**, le méthyle en position 3 et la chaîne étant *trans* dans le cycle. Par ailleurs, le méthyle en  $\alpha$  de l'amine et la chaîne sont *cis* l'un par rapport à l'autre dans le produit cyclique à cinq membres **141** (Schéma 48).

Toujours dans le même ordre d'idées, d'autres groupements protecteurs cycliques, des carbamates, ont été considérés (Tableau 23). Le carbamate cyclique issu de l'amine **137** a pu être isolé après réaction avec le 1,1'-carbonyldiimidazole, mais la protection non attendue de l'alcool primaire a été observée (Entrées 1 à 4). L'utilisation du 1,1'-thiocarbonyldiimidazole a été aussi expérimentée, mais sans résultats positifs.

**Tableau 23 Tentatives de formation d'un carbamate cyclique.**


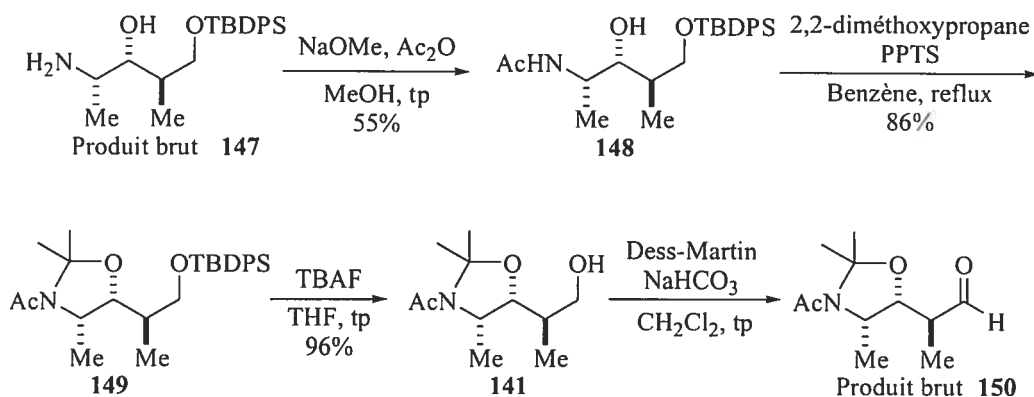
Entrée	Réactif (équiv.)	Température (°C)	Traitement	Résultat
1	1.1	0	Filtration sur pad de Célite et lavage au MeOH	Mélange de 144 et 145 et de produits inconnus
2	2.0	0 → tp	MeOH	Traces de 144
3	2.5	0 → tp	MeOH	53% de 144
4	3.0	0 → tp	MeOH	48% de 144

La formation du *N,O*-acétal a été envisagé de nouveau car celle du carbamate s'est avérée inefficace. Afin de solutionner le problème de régiosélectivité rencontré auparavant, nous avons décidé de protéger l'alcool primaire du diol **136** avec un TBDPS (Schéma 49). Puis, la déprotection de l'amine **146** par hydrogénolyse a fourni l'amine libre **147** sur laquelle deux conditions d'acétalisation ont été tentées. L'utilisation d'une quantité catalytique de PTSA·H<sub>2</sub>O dans le 2,2-diméthoxypropane à température ambiante n'a mené qu'à la récupération du produit de départ. Lorsque le mélange réactionnel est porté à reflux dans le benzène en présence de MgSO<sub>4</sub>, des produits de dégradation sont observés.

Schéma 49 Formation du *N,O*-acétal avec l'alcool primaire protégé.

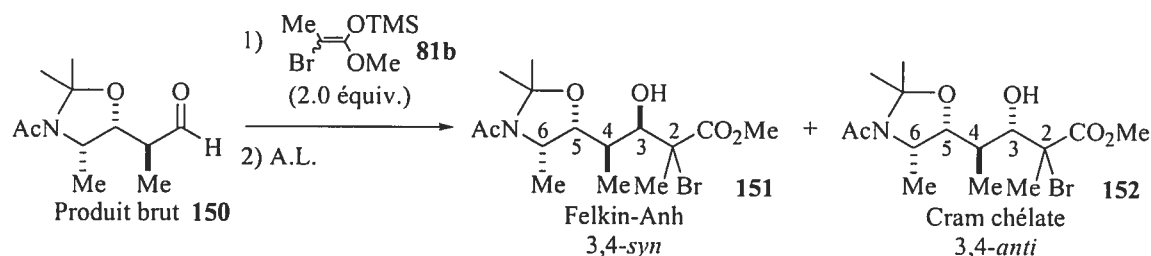
Le Merrer<sup>92</sup> a observé que la formation d'un *N,O*-acétal à partir d'un substrat où l'amine est libre s'avère beaucoup moins efficace que lorsque celle-ci est protégée. Profitant de la présence de l'acétyle dans le produit final, l'acétylation de l'amine **147** où l'alcool primaire est silylé pourrait s'avérer un substrat idéal pour l'acétalisation. Ainsi, l'installation de l'acétyle est effectuée chimiosélectivement avec l'anhydride acétique et le méthanoate de sodium pour donner l'acétamide **148** avec 55% de rendement (Schéma 50). Nous étions heureux de constater que l'acétal cyclique **149** a pu être obtenu avec un excellent rendement de 86% en utilisant les conditions précédemment employées par Roush.<sup>89e,f</sup> La déprotection de l'éther silylé **149** à l'aide du TBAF a conduit à l'alcool primaire **141**, mais son oxydation par la méthode de Swern a conduit à l'aldéhyde **150** épimérisée en  $\text{C}_2$ . Le réactif de Dess-Martin, quant à lui, a oxydé efficacement sans épimérisation et les aldolisations de Mukaiyama ont été effectuées sur l'aldéhyde brut.

### Schéma 50 Synthèse de l'aldéhyde 150 protégé avec le *N,O*-acétal.



#### 4.5 Optimisation de l'aldolisation de Mukaiyama avec l'aldéhyde 150

Pour accéder à la relation *syn* des carbones 3 et 4 du fragment de la Superstolide A, le contrôle Felkin-Anh est requis. L'aldolisation de Mukaiyama sur le produit **150** a été tentée avec deux acides de Lewis différents (Tableau 24). Le  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  s'est avéré inefficace et n'a pas mené aux produits de condensation aldolique (Entrée 1). À basse température, le produit de départ ne réagit pas, tandis qu'en réchauffant à la température de la pièce, l'aldéhyde se dégrade. Heureusement, l'utilisation de 3.0 équivalents de  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (Entrée 2) a donné un rapport de 10 : 1 favorisant le produit 3,4-*syn* avec un rendement de 55%. La diastéréosélectivité et les rendements de cette réaction peuvent être améliorés et nous avons comme objectif d'optimiser les conditions réactionnelles. Bien que ce résultat ne soit pas exceptionnel, il démontre que l'aldéhyde est réactif et ne subit pas d'épimérisation au cours de la réaction. Enfin, l'obtention des produits 3,4-*syn* nous permet d'étudier la réduction radicalaire sur l'adduit de Mukaiyama **151**.

**Tableau 24 Optimisation de l'aldolisation de Mukaiyama avec l'aldéhyde 150.**

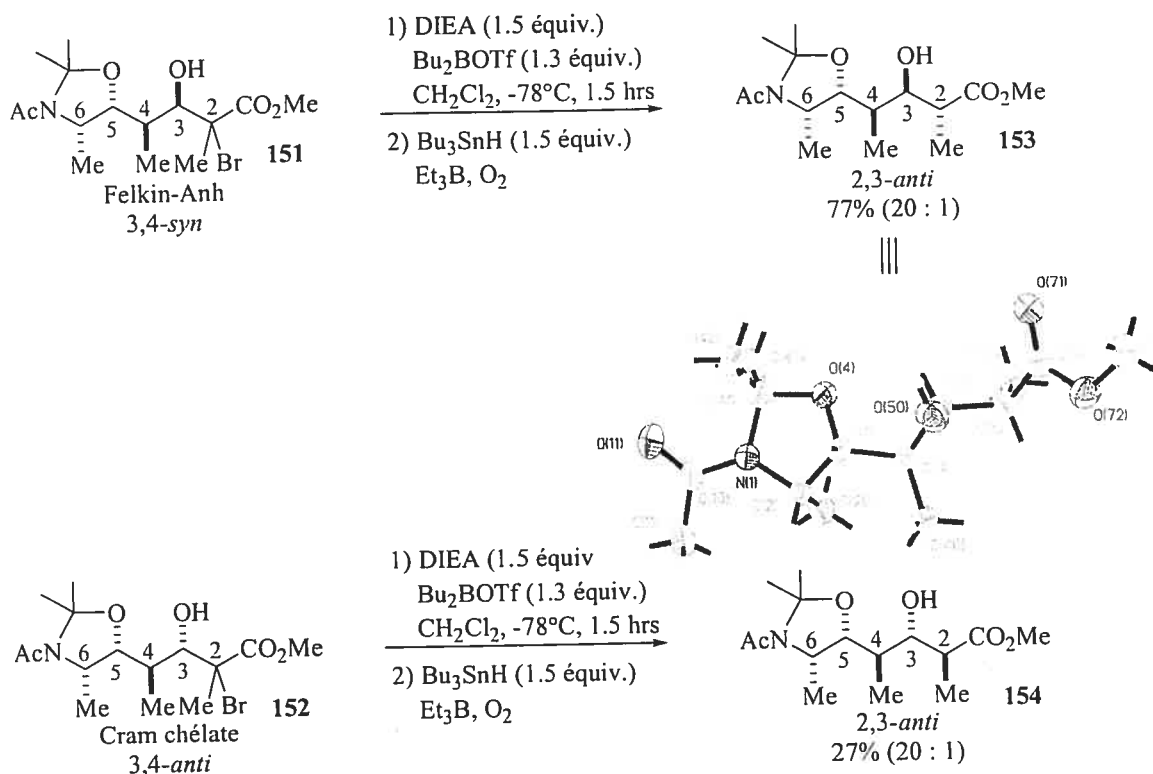
Entrée	A.L. (équiv.)	Température (°C)	Rendement <sup>a</sup> (%)	r.d. (151 : 152) <sup>b</sup>
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.5)	-78 → tp	0 <sup>c</sup>	nd
2	$\text{Me}_2\text{AlCl}$ (3.0)	0	55	10 : 1

<sup>a</sup> Rendement du produit isolé. <sup>b</sup> Rapport déterminé par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut. <sup>c</sup> Produits de dégradation.

#### 4.6 Optimisation de la réduction radicalaire sur les adduits de Mukaiyama **151** et **152**; effet exocyclique ou stéréosélection acyclique

Pour finaliser le fragment, la dernière étape en vue d'obtenir le fragment cible consiste à effectuer une réduction radicalaire diastéréosélective. La relation 2,3-*anti* serait obtenue par voie de stéréosélection acyclique ou par l'effet exocyclique. Les deux produits de Mukaiyama **151** et **152** ont été soumis à une réduction radicalaire en utilisant le  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ , un acide de Lewis qui est connu pour générer la relation 2,3-*anti* via l'effet exocyclique ou la stéréosélection acyclique (Schéma 51). Ainsi, l'adduit majoritaire **151** de l'aldolisation de Mukaiyama a donné le produit réduit désiré **153** avec un rendement de 77% et une diastéréosélectivité de 20 : 1. La réduction radicalaire de l'adduit de Mukaiyama **152** issu de l'état de transition Cram chélate a mené au produit 2,3-*anti* **154** avec d'aussi bonnes sélectivités, le rendement étant toutefois faible.

# Schéma 51 Réduction radicalaire des adduits de Mukaiyama 151 et 152.



La stéréochimie relative des centres chiraux aux positions 2, 3 et 4 a été établie rigoureusement pour les deux fragments **153** et **154**. Dans un premier temps, la réduction radicalaire de l'adduit **151** a donné un produit réduit qui diffère du produit réduit **154**, issu de la réduction radicalaire de l'adduit **152**. Ceci démontre que la stéréochimie relative en C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub> des adduits de Mukaiyama **151** et du produit réduit **153** diffère à celle des produits **152** et **154** respectivement. Enfin, le fragment **153** a été isolé sous forme de cristaux blancs dont la structure a été déterminée par cristallographie par diffraction des rayons-X (voir rapport en Annexe). La structure démontre clairement les stéréochimies relatives 2,3-*anti*-3,4-*syn* retrouvées dans le fragment de la Superstolide A.



## Conclusion

Pour conclure, ce mémoire a présenté la synthèse diastéréosélective des quatre diastéréoisomères du 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle. En exploitant le «pool» chiral des acides aminés naturels comme source de substrats chiraux, la synthèse de ces quatre motifs a été réalisée via une stratégie d'induction 1,2 impliquant une réaction d'aldolisation de Mukaiyama et d'une réduction radicalaire à partir d'un aldéhyde dérivé de la L-alanine. Chaque centre stéréogène a été créé et induit par l'effet du seul centre chiral sur l'aldéhyde de départ. Donc, chaque étape de la séquence est uniquement contrôlée par le substrat. Par un choix judicieux d'acides de Lewis, la stéréosélectivité des réactions est obtenue par des états de transition cycliques ou acycliques. Il a été aussi démontré les groupements protecteurs sur l'amine du L-alaninal influencent grandement les diastéréosélectivités car ils modifient la nature stérique et électronique de l'azote.

Lorsque l'amine est protégée par deux benzyles, l'aldolisation de Mukaiyama favorise le produit 3,4-*syn* issu de l'état de transition de type Felkin-Anh. Dans le cas où le *N*-Cbz-alaninal est utilisé, la réaction mène au produit Cram chélate avec la stéréochimie relative 3,4-*anti*. Dans la deuxième étape de la séquence soit la réduction radicalaire, l'effet endocyclique conduisant à la relation 2,3-*syn* est obtenu avec des acides de Lewis tels que le  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  et le  $\text{AlMe}_3$  pour la série dibenzylée et mono-Cbz respectivement. Alors que la relation 2,3-*anti* est établie par le  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  pour les deux séries par l'effet exocyclique ou la stéréosélection acyclique.

La synthèse du fragment  $\text{C}_{21}\text{-C}_{26}$  de la Superstolide A est possible par l'itération du motif 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle avec une stéréochimie relative 2,3-*anti*-3,4-*syn*. Une double séquence comprenant une aldolisation de Mukaiyama sous contrôle Felkin-Anh et une réduction radicalaire contrôlée par l'effet exocyclique permet d'obtenir la chaîne alcool aminé comprenant les stéréochimies relatives nécessaires. Cependant, il a été vu que l'itération des motifs 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle n'est pas aussi facile que prévu. La

nucléophilicité de l'amine conduit à une condensation intramoléculaire avec l'aldéhyde pour donner un acétal cyclique. Un groupement protecteur cyclique tel que le *N,O*-acétal impliquant l'amine et l'hydroxyle en position C<sub>5</sub> est requis pour empêcher cette attaque intramoléculaire.

Éventuellement, des études par spectroscopie RMN <sup>13</sup>C à basse température des substrats complexés aux acides de Lewis pourraient aider à comprendre les mécanismes et différencier l'influence de l'amine par rapport aux groupements alcoxy retrouvés dans la synthèse des propionates. À partir des quatre motifs 4-amino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle obtenus, l'itération de notre méthodologie pourrait conduire aux seize autres diastéréoisomères possibles et notre stratégie pourrait être appliquée à d'autres dérivés d'acides aminés naturels. Par la suite, le couplage de plusieurs résidus avec des substituants variés et de différentes configurations relatives permettrait d'étudier les structures secondaires de ces  $\gamma$ -peptides. L'influence du hydroxy en position 3 sur le repliement de la chaîne serait aussi intéressante à être examinée.

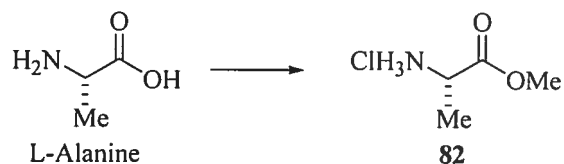
## Partie expérimentale

### 1. Généralités

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère positive d'azote dans des montages préalablement séchés selon les méthodes conventionnelles. Le tétrahydrofurane (THF) et l'éther ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) ont été distillés sur un mélange sodium/benzophénone sous une atmosphère d'azote immédiatement avant usage. Le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), le DMSO, la *i*- $\text{Pr}_2\text{NH}$ , la *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , la  $\text{Et}_3\text{N}$ , le chlorure de triméthylsilane ( $\text{TMSCl}$ ) et le toluène ont été fraîchement distillés sur  $\text{CaH}_2$ , sous une atmosphère d'azote. Le chlorure d'oxalyle, le 2,2-diméthoxypropane, le  $\text{LiAlH}_4$  (solution 1M/THF), le Dibal-H (solution de 1M/hexane), le 2,2,2-trichloroacétimide de benzyle, l'acide triflique, l'hydrure de tributylétain, la triéthylborane (solution 1M/hexane), le chlorure de diphenyl-*tert*-butylsilane, l'imidazole, la 2,6-lutidine, les acides de Lewis ( $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{Me}_3\text{Al}$  (2.0 M/hexane),  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (1.0 M/hexane),  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  (1.0 M/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Er}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ) ont été également achetés et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Le  $\text{Et}_2\text{BOTf}$  a été synthétisé selon un protocole décrit dans la littérature.<sup>90</sup> Le tétrachlorure de titane ( $\text{TiCl}_4$ ) a été distillé en présence de cuivre avant son utilisation. Le *n*-butyllithium (solution 1.6 M/Hexane) a également été acheté et a été titré avant utilisation (point de virage de l'alcool 2,5-diméthoxybenzylique dans du THF anhydre). Les chromatographies éclair ont été effectuées sur un gel de silice (0.040-0.063 mm) en utilisant une pression d'air comprimé. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques F-254 de gel de silice (0.25mm). Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil à point de fusion électrothermique et n'ont pas été corrigés. Les spectres RMN ont été enregistrés sur un spectromètre 400 MHz avec le pic résiduel de solvant ( $\text{CHCl}_3$ ) comme référence interne. Les déplacements chimiques des signaux sont reportés en partie par million (ppm). Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à transformée de Fourier. Les spectres de Masse MS de basse et de haute résolution ont été enregistrés avec et sans mode d'ionisation (EI et FAB). Les indices de rotation ont été mesurés par un polarimètre à la raie D du sodium avec une cellule de 1 dm de longueur et un volume de 1 mL.

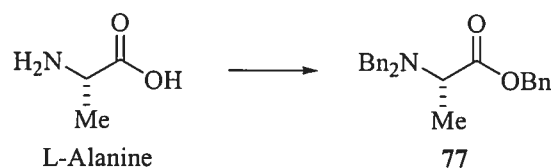
## 2. Protocoles

### (*S*)-2-Aminopropionate de méthyle (**82**).<sup>93</sup>



Le chlorure d'acétyl (3.0 équiv.) est lentement ajouté au méthanol anhydre (0.7 M) préalablement refroidi à 0°C. La solution est agitée pendant 10 minutes et le L-alanine (1.0 équiv.) est additionné. Le mélange est chauffé à reflux et agité pendant 3 heures. La réaction est ensuite refroidie à la température ambiante et les solvants sont évaporés sous vide pour donner un solide blanc. Le produit brut **82** est utilisé directement sans purification ultérieure. Les données spectroscopiques du produit correspondent à celles de la littérature.  $[\alpha]_D^{20} = +7.1^\circ$  ( $c = 2.0$ , MeOH), lit.<sup>93</sup>  $[\alpha]_D = +6.8^\circ$  ( $c = 2.0$ , MeOH).

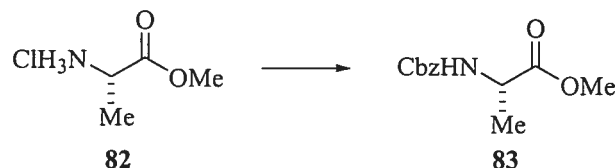
### (*S*)-2-Dibenzylaminopropionate de benzyle (**77**).<sup>94</sup>



Le  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.5 équiv.) et le BnBr (3.3 équiv.) sont ajoutés successivement à une solution du L-alanine (1.0 équiv.) dans le méthanol anhydre (0.5 M). La solution est agitée à la température ambiante pendant 5 jours. La pyridine est ensuite ajoutée pour piéger l'excès de BnBr et la solution est agitée pendant 30 minutes. Le solide est filtré et rincé avec AcOEt. Les solvants sont évaporés et le produit est dissout dans AcOEt. La solution est lavée avec  $\text{H}_2\text{O}$ , une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et de la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 20 % AcOEt-Hexane mène à **77** sous forme d'huile incolore

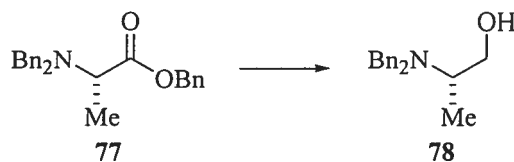
(88 %). Les données spectroscopiques du produit correspondent à celles de la littérature.  $[\alpha]_D^{20} = -92.2^\circ$  ( $c = 1.0$ , AcOEt), lit.<sup>94</sup>  $[\alpha]_D = -91.8^\circ$  ( $c = 1.0$ , AcOEt).

**(S)-2-Benzyloxycarbonylamino propionate de méthyle (83).**<sup>95</sup>



Le  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.0 équiv.) est ajouté à une solution aqueuse (0.2 M) de **82** à la température ambiante. Ensuite, le mélange est refroidi à  $0^\circ\text{C}$  et le  $\text{CbzCl}$  (1.2 équiv.) est additionné lentement. Le tout est agité pendant une nuit laissant la température remonter à celle de la pièce. La solution aqueuse est extraite avec AcOEt. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 50 % AcOEt-Hexane donne **83** sous forme d'huile incolore (96 %). Les données spectroscopiques du produit correspondent à celles de la littérature.  $[\alpha]_D^{20} = -39.6^\circ$  ( $c = 0.5$ , DMF), lit.<sup>95</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -40.0^\circ$  ( $c = 0.5$ , DMF).

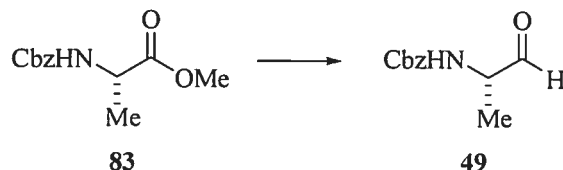
**(S)-2-Dibenzylaminopropan-1-ol (78).**<sup>70</sup>



La solution de l'ester benzylique **77** est canulée vers la solution de  $\text{LiAlH}_4$  (1.0 équiv.) dans le THF anhydre (0.3 M). La réaction est chauffée à reflux pendant une nuit. Une fois le mélange est refroidi à la température ambiante, l'acétone est ajoutée lentement et le mélange est agité pendant 2 heures. Par la suite, celui-ci est traité avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant

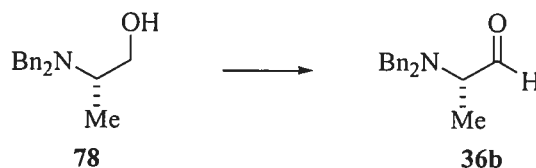
30 % AcOEt-Hexane résultant **78** sous forme d'huile incolore (96 %). Les données spectroscopiques du produit correspondent à celles de la littérature.  $[\alpha]^{20}_D = +91.8^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ), lit.<sup>70</sup>  $[\alpha]^{25}_D = +89.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(S)-(1-Méthyl-2-oxoéthyl) carbamate de benzyle (49).**<sup>71</sup>



À une solution de l'ester **83** dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0.2 M) refroidie à  $-78^\circ\text{C}$ , le Dibal-H (1.75 équiv.) est ajouté lentement. La réaction est agitée sous argon pendant 3.5 heures. Ensuite, l'acétone est ajoutée et le mélange est agité pendant 10 minutes à  $-78^\circ\text{C}$ . Lorsque la température du mélange atteint celle de la pièce, une solution de tartrate de sodium potassium est additionnée. Le tout est agité jusqu'à ce que les phases aqueuse et organique soient limpides. Une fois les deux phases séparées, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont combinées et lavées avec de la saumure, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 50 % AcOEt-Hexane donne l'aldéhyde **49** sous forme d'huile incolore (85 %). Les données spectroscopiques du produit correspondent à celles de la littérature.  $[\alpha]^{20}_D = -19.6^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH), lit.<sup>71</sup>  $[\alpha]_D = -19.9^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

**(S)-2-Dibenzylaminopropionaldéhyde (36b).**<sup>70</sup>



À une solution de chlorure d'oxalyle (1.1 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0.2 M) refroidie à  $-78^\circ\text{C}$  est additionné au goutte à goutte le DMSO (2.2 équiv.). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 minutes à  $-78^\circ\text{C}$ . Une solution de l'alcool **78** (1.0 équiv.)

dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0.2 M) y est ajouté et le mélange est agité pour 2 heures additionnelles à  $-78^\circ\text{C}$  avant l'addition de  $\text{Et}_3\text{N}$  sec (5.8 équiv.). Le mélange est à nouveau agité pendant 45 minutes à  $-60^\circ\text{C}$  avant l'ajout de  $\text{H}_2\text{O}$ . Le mélange est remonté à la température de la pièce et la phase aqueuse est extraite avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le solvant est évaporé et le produit est dissout dans  $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée. L'aldéhyde **36b** est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 30 %  $\text{AcOEt}$ -Hexane donnant une huile incolore (92 %). Les données spectroscopiques du produit correspondent à celles de la littérature.  $[\alpha]_D^{20} = -50.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), lit.<sup>70</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -44.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Procédure générale pour l'aldolisation de Mukaiyama menant aux esters (79a, 79b, 80a, 84a et 85a) en mode d'addition inverse; Tableau 5, 6 et 8 :**

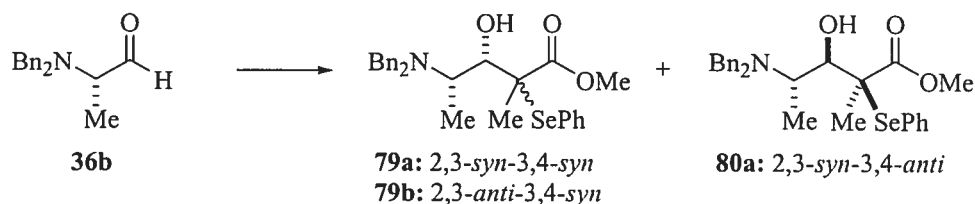
À une solution de l'aldéhyde **36b** (1.0 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0.1 M) à la température appropriée sous atmosphère de  $\text{N}_2$  est d'abord ajouté l'éther d'énol silylé à sec (2.0 équiv.). Le mélange réactionnel est ensuite agité à la même température pendant environ 2 minutes après quoi l'acide de Lewis approprié est ajouté. La solution est alors agitée jusqu'à ce que l'aldéhyde soit complètement consommé (déterminé par ccm). Lorsque la réaction est terminée, une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (pour  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  et  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) ou de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (pour  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{BOTf}$ ,  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$  et  $\text{Me}_3\text{Al}$ ) est ajoutée au mélange réactionnel. La phase aqueuse est ensuite extraite avec  $\text{AcOEt}$  et les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées.

**Procédure générale pour l'aldolisation de Mukaiyama menant aux esters (79a, 79b, 80a, 84a et 85a) en mode précomplexation ; Tableau 6 et 7 :**

À une solution de l'aldéhyde **36b** (1.0 équiv.) dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0.1 M) à la température appropriée sous atmosphère de  $\text{N}_2$  est d'abord ajouté l'acide de Lewis. L'agitation est poursuivie à la même température pendant le temps approprié, après quoi

l'éther d'énol silylé approprié est ajouté à sec (2.0 équiv.). La solution est alors agitée jusqu'à ce que l'aldéhyde soit complètement consommé comme déterminé par ccm. Lorsque la réaction est terminée, une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$  (pour  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ , et  $\text{Et}_2\text{BOTf}$ ) ou de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (pour  $\text{Me}_2\text{AlCl}$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{Et}_2\text{BOTf}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Er}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_2$  et  $\text{Me}_3\text{Al}$ ) est ajoutée au mélange réactionnel. La phase aqueuse est ensuite extraite avec  $\text{AcOEt}$  et les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre, filtrées et concentrées.

**4-Dibenzylamino-3-hydroxy-2-méthyl-2-phénylsélanylpentanoate de méthyle (79a, 79b et 80a).**



Les rapports des produits **79a**, **79b** et **80a** ont été déterminés par l'analyse des spectres RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut isolé de la réaction de Mukaiyama de l'aldéhyde **36b** avec l'éther d'énol silylé tétrasubstitué **81a** ou **81b**. Les adduits de Mukaiyama ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en employant un éluant 10%  $\text{AcOEt}$ -Hexane.

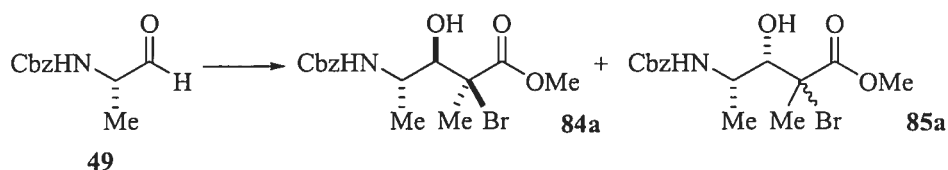
**79a** :  $R_f$  0.12 (Hexane :  $\text{AcOEt}$ , 90 : 10); **Formule brute** :  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Se}$ ; **MM** : 496.50 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -1.9^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{\text{max}}$  3492, 3060, 2946, 1722, 1452, 1247, 743  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.53-7.19 (m, 10H), 4.22-4.21 (m, 1H), 3.74 (d,  $J = 13.92$  Hz, 2H), 3.45 (d,  $J = 14.10$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.09 (d,  $J = 2.38$  Hz, 1H), 2.88 (td,  $J = 4.30, 6.68$  Hz, 1H), 1.22 (d,  $J = 6.78$  Hz, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  173.0, 140.0, 138.2, 129.6, 129.1, 128.9, 128.2, 126.9, 126.8, 74.3, 59.0, 54.6, 54.1, 52.1, 17.2, 9.8 ppm; **SM (FAB)  $m/z$**  498 (MH, 100), 496 (76), 494 (32), 483 (44); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{Se}$  ( $\text{MH}^+$ ) : 498.1547, trouvé : 498.1541 (1.3 ppm).



**79b** :  $R_f$  0.06 (Hexane : AcOEt, 90 :10); **Formule brute** :  $C_{27}H_{31}NO_3Se$ ; **MM** : 496.50 g/mol;  $[\alpha]^{20}_D = -26.4^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3484, 3026, 2803, 1704, 1452, 1253, 744  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  7.50-7.18 (m, 10H), 4.21 (d,  $J = 2.01$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 14.10$  Hz, 2H), 3.58 (d,  $J = 14.10$  Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.09 (qd,  $J = 2.20, 6.77$  Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.78$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  174.9, 140.3, 138.4, 129.5, 129.0, 128.9, 128.2, 127.0, 126.9, 78.4, 55.4, 54.2, 53.4, 52.2, 20.2, 9.2 ppm; **SM (FAB)  $m/z$**  498 (MH, 100), 496 (75), 494 (30), 483 (60); **SMHR** calculé pour  $C_{27}H_{32}NO_3Se$  ( $MH^+$ ) : 498.1547, trouvé : 498.1539 (1.7 ppm).

**80a** : **Pf** : 108.9°C;  $R_f$  0.24 (Hexane : AcOEt, 90 :10); **Formule brute** :  $C_{27}H_{31}NO_3Se$ ; **MM** : 496.50 g/mol;  $[\alpha]^{20}_D = -30.8^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3420, 3028, 2945, 1722, 1453, 1245, 746  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  7.62-7.26 (m, 15H), 4.30 (dd,  $J = 2.20, 9.52$  Hz, 1H), 3.83 (d,  $J = 13.18$  Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.26 (d,  $J = 13.00$  Hz, 2H), 2.73 (qd,  $J = 2.10, 6.87$  Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.24 (s, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.96$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  172.7, 138.5, 138.2, 129.5, 129.4, 129.3, 128.7, 127.5, 127.4, 72.6, 55.0, 53.3, 51.6, 16.8, 8.2 ppm; **SM (FAB)  $m/z$**  498 (MH, 100), 496 (60), 494 (23), 483 (39); **SMHR** calculé pour  $C_{27}H_{32}NO_3Se$  ( $MH^+$ ) : 498.1547, trouvé : 498.1569 (-4.4 ppm).

#### 4-Benzyloxycarbonylamino-2-bromo-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle (84a et 85a).



Les rapports des produits **84a** et **85a** ont été déterminés par l'analyse des spectres RMN  $^1H$  du résidu brut isolé de la réaction de Mukaiyama de l'aldéhyde **49** avec l'éther d'énol silylé tétrasubstitué **81a** ou **81b**. Les adduits de Mukaiyama ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en employant un éluant 30% AcOEt-Hexane.

**84a** :  $R_f$  0.21 (Hexane : AcOEt, 60 : 40); **Formule brute** :  $C_{15}H_{20}BrNO_5$ ; **MM** : 374.23 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -13.4^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3403, 2953, 1727, 1699, 1511, 1259  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  7.38-7.29 (m, 5H), 5.22 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.03 (d,  $J = 3.84$  Hz, 1H), 3.94 (quin.,  $J = 8.42$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.28 (d,  $J = 6.78$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  171.1, 155.7, 136.6, 128.6, 128.2, 128.1, 66.8, 65.6, 53.5, 47.1, 22.7, 21.4 ppm; **SM (FAB)  $m/z$**  375 (MH, 3), 331 (25), 330 (100), 266 (19), 223 (23); **SMHR** calculé pour  $C_{15}H_{21}BrNO_5$  ( $MH^+$ ) : 374.0603, trouvé : 374.0617 (3.6 ppm).

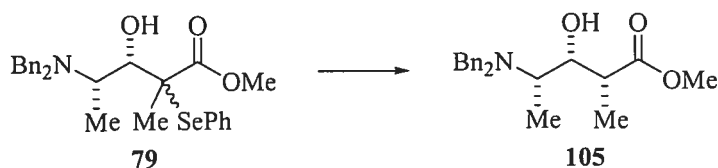
**85a** :  $R_f$  0.05 (Hexane : AcOEt, 60 : 40); **Formule brute** :  $C_{15}H_{20}BrNO_5$ ; **MM** : 374.23 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -49.6^\circ$  ( $c = 0.5$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3363, 2953, 1703, 1525, 1256, 1046  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  7.36-7.30 (m, 5H), 5.16 (d,  $J = 8.42$  Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.59$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  172.0, 155.7, 136.4, 128.7, 128.4, 128.3, 128.3, 79.4, 66.9, 61.4, 53.7, 53.6, 48.6, 25.3, 16.0 ppm; **SM (FAB)  $m/z$**  375 (MH, 10), 332 (87), 330 (100), 225 (58), 223 (76), 193 (51); **SMHR** calculé pour  $C_{15}H_{20}BrNO_5Na$  ( $MNa^+$ ) : 396.0423, trouvé : 396.0417 (-1.4 ppm).

**Procédure générale pour la réduction radicalaire menant aux esters (105, 107) sous conditions endocycliques ; Tableaux 15 et 16 :**

À une solution de l' $\alpha$ -haloester approprié (1.0 équiv.) dans le  $CH_2Cl_2$  anhydre (0.1 M) à  $-78^\circ C$  est ajouté l'acide de Lewis approprié. Le mélange réactionnel est agité pendant une période appropriée à la même température avant l'addition de  $Bu_3SnH$  (1.5 équiv.) et  $Et_3B$  (0.2 équiv. dans une solution 1.0 M dans l'hexane). La suspension résultante est mélangée à  $-78^\circ C$  et la  $Et_3B$  (0.2 équiv.) et l'air sont additionnés toutes les 30 minutes jusqu'à ce que le réactif soit complètement consommé tel qu'indiqué par CCM. À la fin de la réaction, le 1,4-dinitrobenzène (0.2 équiv.) est ajouté à la solution et le mélange réactionnel est agité pour 30 minutes additionnelles à  $-78^\circ C$ . Par la suite, une solution aqueuse saturée de  $NaHCO_3$  (pour  $Me_3Al$  et  $AlCl_3$ ) ou de  $NH_4Cl$  (pour  $Me_2AlCl$  et  $MgBr_2 \cdot OEt_2$ ) est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. La phase

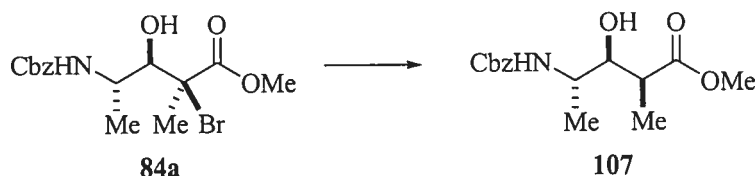
organique est lavée avec de la saumure, séchée ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrée et concentrée. Les rapports des produits **105** et **107** et de leur diastéréoisomère respectif ont été déterminés par l'analyse des spectres RMN  $^1\text{H}$  du résidu brut isolé de la réduction radicalaire de l' $\alpha$ -haloester. Le produit brut est dissous dans l'éther (0.5 M) et mélangé vigoureusement pendant 2 heures avec la KF/Célite (0.75 g / mmol de substrat) afin d'éliminer les résidus d'étain. La réaction est ensuite filtrée sur Célite et concentrée sous pression réduite. Les rapports des produits bruts sont vérifiés de nouveau par l'analyse des spectres RMN  $^1\text{H}$  suite au traitement avec la KF/Célite. Les adduits de la réduction ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en employant un éluant 30% AcOEt-Hexane.

**(2R,3R,4S)-4-Dibenzylamino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle (105).**



**105** :  $R_f$  0.18 (Hexane : AcOEt, 70 : 30); **Formule brute** :  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ ; **MM** : 341.44 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +5.2^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{\text{max}}$  3470, 3028, 2944, 2806, 1722  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.32-7.22 (m, 10H), 3.98 (dd,  $J = 1.83, 9.52$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 13.37$  Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.35 (d,  $J = 13.37$  Hz, 2H), 3.18 (qd,  $J = 1.83, 7.14$  Hz, 1H), 2.70 (qd,  $J = 6.41, 9.52$  Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.59$  Hz, 3H), 0.59 (d,  $J = 7.14$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  178.1, 139.8, 129.3, 128.4, 127.2, 73.0, 54.3, 53.3, 52.0, 40.3, 8.8, 8.5 ppm; **SM (FAB)  $m/z$**  342 (MH, 23), 250 (25), 181 (100), 145 (75), 113 (40); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3$  ( $\text{MH}^+$ ) : 342.2069, trouvé : 342.2067 (-0.5 ppm).

**(2S,3S,4S)-4-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle (107).**

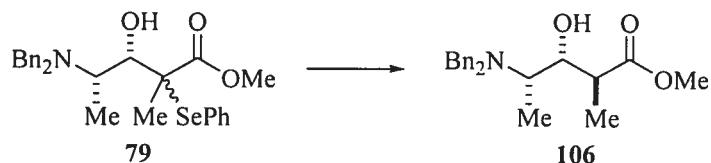


**107** :  $R_f$  0.14 (Hexane : AcOEt, 60 : 40); **Formule brute** :  $C_{15}H_{21}NO_5$ ; **MM** : 295.33 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -3.9^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3365, 2976, 2951, 1726, 1525, 1240  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  7.35-7.30 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 5.05 (s, 1H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 2.65 (quin.,  $J = 6.04$  Hz, 1H), 1.24 (d,  $J = 8.06$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J = 4.76$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  175.9, 156.5, 136.5, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 75.1, 66.8, 52.0, 49.3, 42.6, 18.7, 12.3 ppm; **SMHR** calculé pour  $C_{15}H_{21}NO_5$  (M) : 295.1420, trouvé : 295.1420 (-0.2 ppm).

**Procédure générale pour la réduction radicalaire menant aux esters (106 et 108) sous conditions exocycliques ; Tableaux 17 et 18 :**

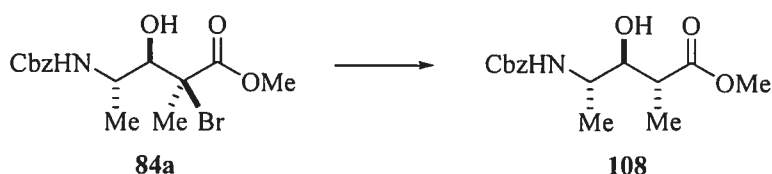
À une solution de l' $\alpha$ -haloester approprié (1.0 équiv.) dans le  $CH_2Cl_2$  anhydre (0.1 M) à  $-78^\circ C$  est ajoutée la  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  suivie du  $Bu_2BOTf$  (1.0 M dans  $CH_2Cl_2$ ). Le mélange réactionnel est agité pendant une période appropriée à la même température avant l'addition de  $Bu_3SnH$  (1.5 équiv.) et  $Et_3B$  (une solution de 1.0 M dans l'hexane). La suspension résultante est mélangée à  $-78^\circ C$  et la  $Et_3B$  (0.2 équiv.) et l'air sont additionnées toutes les 30 minutes jusqu'à ce que le réactif soit complètement consommé tel qu'indiqué par ccm. À la fin de la réaction, le 1,4-dinitrobenzène (0.2 équiv.) est ajouté à la solution et le mélange réactionnel est agité pour 30 minutes additionnelles à  $-78^\circ C$ . Par la suite, une solution aqueuse saturée de  $NH_4Cl$  est ajoutée et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée ( $MgSO_4$ ), filtrée et concentrée. Afin de récupérer l'alcool libre, une solution de  $H_2O_2$  (30%, 0.5 mL/mmol de  $Bu_3SnH$ ) est additionnée dans une solution du produit dans le MeOH (0.2 M). La solution est agitée pendant 2 heures à  $0^\circ C$  et traitée avec  $H_2O$ . Les solvants organiques sont évaporés et l'alcool est dissout dans  $Et_2O$ . La phase aqueuse est ensuite extraite avec le  $Et_2O$ . La phase organique est séchée ( $MgSO_4$ ), filtrée et concentrée. Les rapports des produits **106** et **108** et de leur diastéréoisomères respectifs ont été déterminés par l'analyse des spectres RMN  $^1H$  du résidu brut isolé de la réduction radicalaire de l' $\alpha$ -haloester. Les adduits de la réduction ont été purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice en employant un éluant 30% AcOEt-Hexane.

**(2*S*,3*R*,4*S*)-4-Dibenzylamino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle (106).**



**106** :  $R_f$  0.32 (Hexane : AcOEt, 70 : 30); **Formule brute** :  $C_{21}H_{27}NO_3$ ; **MM** : 341.44 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +63.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3504, 3027, 2937, 2805, 1714, 1453  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  7.34-7.20 (m, 10H), 3.70 (d,  $J = 13.73$  Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.41 (d,  $J = 13.73$  Hz, 2H), 3.11 (qd,  $J = 3.30, 7.51$  Hz, 2H), 2.79 (qd,  $J = 6.68, 8.33$  Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.21 (d,  $J = 7.51$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J = 6.59$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  177.2, 140.0, 129.0, 128.4, 128.3, 127.0, 76.2, 56.0, 54.5, 51.6, 40.0, 16.0, 8.6, 8.5 ppm; **SM (FAB)  $m/z$**  342 (MH, 18), 181 (100), 178 (50), 146 (35), 145 (61); **SMHR** calculé pour  $C_{21}H_{27}NO_3Na$  ( $MNa^+$ ) : 364.1889, trouvé : 364.1893 (1.5 ppm).

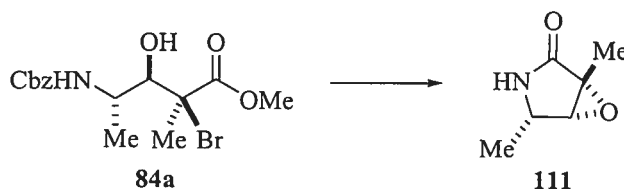
**(2*R*,3*S*,4*S*)-4-Benzoyloxycarbonylamino-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle (108).**



**108** :  $R_f$  0.16 (Hexane : AcOEt, 60 : 40); **Formule brute** :  $C_{15}H_{21}NO_5$ ; **MM** : 295.33 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -18.1^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3370, 2953, 1719, 1525, 1240  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  7.38-7.30 (m, 5H), 5.09 (d,  $J = 7.69$  Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 3.94 (quin.,  $J = 7.69$  Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.60 (quin.,  $J = 7.14$  Hz, 1H), 1.25 (d,  $J = 6.78$  Hz, 3H), 1.22 (d,  $J = 6.96$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  176.9, 156.3, 136.6, 128.7, 128.3, 128.2, 76.0, 66.9, 52.1, 47.7, 43.0, 19.2, 14.3 ppm; **SM (FAB)  $m/z$**  296 (MH, 5), 253 (16), 252 (100), 220 (8),

145 (21); **SMHR** calculé pour  $C_{15}H_{22}NO_5$  ( $MH^+$ ) : 296.1498, trouvé : 296.1491 (-2.5 ppm).

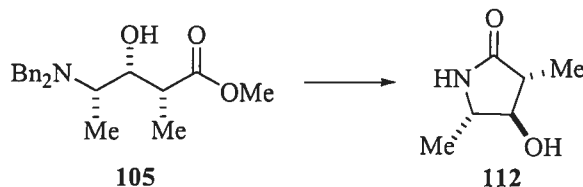
**(1*R*,4*S*,5*R*)-1,4-Diméthyl-6-oxa-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one (111).**



À une solution de l'hydroester **84a** (1.0 équiv.) dans le THF anhydre (0.1 M), le NaH (2.0 équiv.) est ajouté et la réaction est agitée à la température ambiante pendant 3 heures. Ensuite, le mélange est traité avec une solution saturée de  $NH_4Cl$ . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée avec le  $MgSO_4$ , filtrée et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en employant un éluant 30% AcOEt-Hexane menant à un solide blanc (55%).

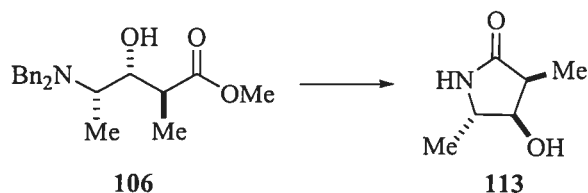
**111 : Pf** : 157.1°; **R<sub>f</sub>** 0.31 (AcOEt : MeOH, 95 : 5); **Formule brute** :  $C_6H_9NO_2$ ; **MM** : 127.14 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +61.4^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3218, 2981, 1732, 1683  $cm^{-1}$ ; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  5.46 (s, 1H), 3.74 (qd,  $J = 2.38, 6.41$  Hz, 1H), 3.70 (t,  $J = 2.38$  Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.30 (d,  $J = 6.41$  Hz, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  174.0, 61.8, 60.0, 49.3, 15.8, 11.7 ppm; **SM (FAB)  $m/z$**  128 (MH, 100), 121 (22), 120 (82), 113 (35); **SMHR** calculé pour  $C_6H_9NO_2Na$  ( $MNa^+$ ) : 150.0531, trouvé : 150.0534 (2.0 ppm).

**(3*R*,4*R*,5*S*)-4-Hydroxy-3,5-diméthylpyrrolidin-2-one (112).<sup>88</sup>**



À une solution de l'hydroester **105** (1.0 équiv.) dans le MeOH anhydre (0.1 M), le Pd/C (3.2 équiv.) est ajouté. Le mélange est ensuite placé sous une atmosphère positive d'hydrogène. Le mélange réactionnel est agité à la température de la pièce pendant une nuit. La suspension est ensuite filtrée sur une fine couche de Célice et lavée au MeOH. Le solvant a été évaporé et le résidu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant AcOEt : *i*-PrOH : H<sub>2</sub>O (65 : 25 : 10) pour donner **112** sous forme d'une huile jaune (90 %). Les données spectroscopiques du produit correspondent à celles de la littérature.

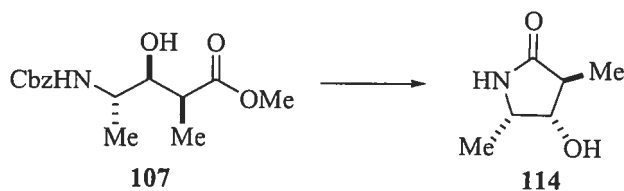
**(3*S*,4*R*,5*S*)-4-Hydroxy-3,5-diméthylpyrrolidin-2-one (113).**



Voir protocole pour la synthèse de **112**. Le produit **113** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant AcOEt : *i*-PrOH : H<sub>2</sub>O (65 : 25 : 10) pour donner une huile incolore (57 %).

**113** : **R<sub>f</sub>** 0.25 (AcOEt : MeOH, 95 : 5); **Formule brute** : C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>; **MM** : 129.16 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -22.8^\circ$  (c = 1.0, MeOH); **IR**: (film)  $\nu_{\max}$  3283, 2973, 1683 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  6.74 (s, 1H), 4.20 (d, *J* = 4.64 Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.49 (qd, *J* = 1.22, 0.98 Hz, 1H), 2.47 (quin., *J* = 7.32 Hz, 1H), 2.07 (quin., *J* = 2.20 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 6.59 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.56 Hz, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)  $\delta$  177.7, 76.2, 57.1, 40.7, 19.6, 8.9 ppm; **SM (FAB)** *m/z* 130 (MH, 100), 112 (10), 84 (5); **SMHR** calculé pour C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>Na (MNa<sup>+</sup>) : 152.0687, trouvé : 152.0691 (2.0 ppm).

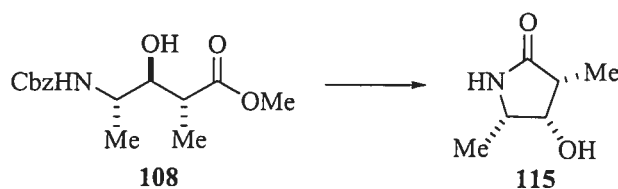
**(3*S*,4*S*,5*S*)-4-Hydroxy-3,5-diméthylpyrrolidin-2-one (114).**



Voir protocole pour la synthèse de **112** avec 2.8 équiv. de Pd/C. Le composé **114** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 5% MeOH-AcOEt pour donner une huile jaune (71 %).

**114** :  $R_f$  0.16 (AcOEt : MeOH, 95 : 5); **Formule brute** :  $C_6H_{11}NO_2$ ; **MM** : 129.16 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -40.2^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3304, 2926, 1681  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.37 (s, 1H), 4.04 (t,  $J = 6.23$  Hz, 1H), 3.78 (quin.  $J = 6.96$  Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.39 (quin.,  $J = 7.32$  Hz, 1H), 1.21 (d,  $J = 7.32$  Hz, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.59$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  178.3, 76.0, 52.2, 43.7, 15.0, 13.1 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  130 (MH, 80), 113 (5), 112 (100), 95 (5); **SMHR** calculé pour  $C_6H_{11}NO_2Na$  ( $MNa^+$ ) : 152.0687, trouvé : 152.0688 (0.2 ppm).

**(3R,4S,5S)-4-Hydroxy-3,5-diméthylpyrrolidin-2-one (115).**



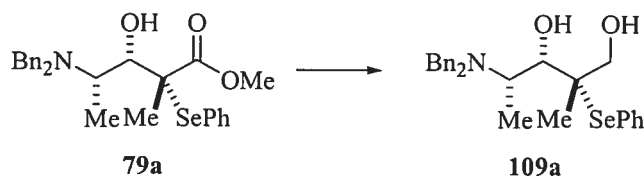
Voir protocole pour la synthèse de **112** avec 2.8 équiv. de Pd/C. Le composé **115** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant AcOEt : *i*-PrOH :  $H_2O$  (65 : 25 : 10) pour mener à un solide blanc (61 %).

**115** :  $R_f$  0.07 (AcOEt : MeOH, 95 : 5); **Formule brute** :  $C_6H_{11}NO_2$ ; **MM** : 129.16 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -16.3^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3405, 2984, 1670  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.77 (s, 1H), 4.20 (t,  $J = 4.58$  Hz, 1H), 3.74 (qd,  $J = 4.03, 6.59$  Hz, 1H), 2.57 (qd,  $J = 4.58, 1.65$  Hz, 1H), 1.27 (d,  $J = 6.59$  Hz, 3H), 1.20 (d,  $J = 7.51$  Hz, 3H)



ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.9, 73.0, 53.1, 43.3, 14.5, 8.3 ppm; **SM (FAB)** 000 (MH, 00%); **SM (FAB)**  $m/z$  130 (MH, 100), 113 (9), 112 (28); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Na}$  ( $\text{MNa}^+$ ) : 152.0687, trouvé : 152.0686 (-1.1 ppm).

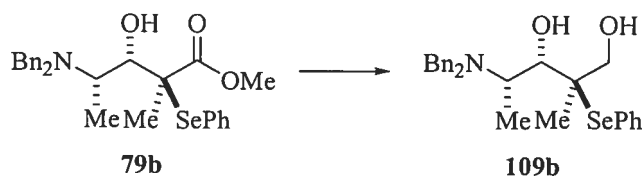
**(2*S*,3*S*,4*S*)-4-Dibenzylamino-2-méthyl-2-phénylsélanypentane-1,3-diol (109a).**



Une solution de  $\text{LiAlH}_4$  (1.2 équiv.) est canulée vers une solution de l'hydroester **79a** (1.0 équiv.) dans le THF anhydre (0.3 M). La réaction est agitée pendant 3 heures à  $-40^\circ\text{C}$  et ensuite elle est laissée à  $0^\circ\text{C}$  pendant une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans l'eau froide ( $0^\circ\text{C}$ ). Les phases organique et aqueuse sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{AcOEt}$ . Les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en employant un éluant 30%  $\text{AcOEt}$ -Hexane donnant une huile incolore (83%).

**109a** :  $R_f$  0.32 (Hexane :  $\text{AcOEt}$ , 70 : 30); **Formule brute** :  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Se}$ ; **MM** : 468.49 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -3.7^\circ$  ( $c = 0.87$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{\text{max}}$  3432, 3028, 2931, 1453, 1021, 739  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65-7.20 (m, 15H), 3.84 (d,  $J = 5.13$  Hz, 1H), 3.73 (d,  $J = 13.18$  Hz, 2H), 3.40 (d,  $J = 11.35$  Hz, 1H), 3.39 (d,  $J = 13.18$  Hz, 2H), 3.21 (d,  $J = 12.45$  Hz, 1H), 3.07 (qd,  $J = 5.13, 6.78$  Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 1.25 (d,  $J = 6.78$  Hz, 3H), 0.90 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.7, 138.5, 129.8, 129.4, 129.3, 129.2, 128.7, 128.5, 128.3, 127.5, 75.8, 68.8, 62.6, 54.3, 53.1, 17.7, 9.1 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  470 (MH, 6), 225 (19), 224 (100), 197 (27), 181 (18); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Se}$  ( $\text{MH}^+$ ) : 470.1598, trouvé : 470.1612 (2.8 ppm).

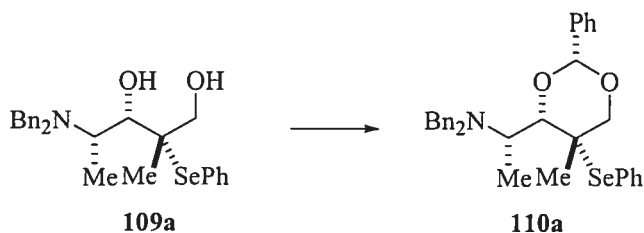
**(2*R*,3*S*,4*S*)-4-Dibenzylamino-2-méthyl-2-phénylsélanypentane-1,3-diol (109b).**



Voir protocole pour la synthèse de **109a**. Le composé **109b** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 30% AcOEt-Hexane pour donner une huile incolore (73 %).

**109b** :  $R_f$  0.33 (Hexane : AcOEt, 70 : 30); **Formule brute** :  $C_{26}H_{31}NO_2Se$ ; **MM** : 468.49 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +9.2^\circ$  ( $c = 0.90$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3407, 3028, 2933, 1453, 1024, 742  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.54-7.21 (m, 15H), 3.94 (s, 1H), 3.77 (d,  $J = 13.55$  Hz, 2H), 3.49 (d,  $J = 13.73$  Hz, 2H), 3.35 (d,  $J = 12.27$  Hz, 1H), 3.17 (d,  $J = 12.45$  Hz, 1H), 3.14 (qd,  $J = 3.84, 6.96$  Hz, 1H), 2.90 (d,  $J = 7.51$  Hz, 1H), 1.21 (d,  $J = 6.78$  Hz, 3H), 1.10 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  139.3, 138.7, 129.8, 129.5, 129.2, 128.8, 128.5, 127.4, 78.6, 67.8, 60.8, 54.2, 54.0, 22.8, 9.3 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  470 (MH, 8), 255 (16), 224 (100), 185 (69); **SMHR** calculé pour  $C_{26}H_{32}NO_2Se$  (MH<sup>+</sup>) : 470.1598, trouvé : 470.1611 (2.6 ppm).

**Dibenzyl [(S)-1-((2R,4S,5S)-5-méthyl-2-phényl-5-phénylsélanyl-[1,3]dioxan-4-yl) éthyl] amine (110a).**

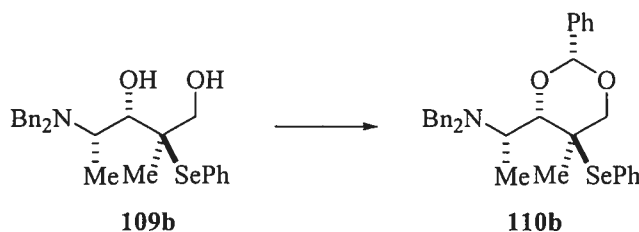


Le benzaldéhyde diméthylacétal (2.0 équiv.) et le PTSA·H<sub>2</sub>O (0.02 équiv.) est successivement ajouté à une solution du diol **109a** (1.0 équiv.) dans le DMF anhydre (0.7 M). La réaction est agitée à reflux pendant 30 minutes. La solution est ensuite diluée avec AcOEt. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, de la saumure, séchée avec MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée. Le produit **110a** a été purifié par

chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10% AcOEt-Hexane pour donner une huile jaune (63 %).

**110a** :  $R_f$  0.53 (Hexane : AcOEt, 90 : 10); **Formule brute** :  $C_{33}H_{35}NO_2Se$ ; **MM** : 556.60 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +60.0^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CH_2Cl_2$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3029, 2830, 1453, 1100, 744  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.90-7.16 (m, 20H), 5.51 (s, 1H), 3.95 (d,  $J = 11.90$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 2.01$  Hz, 1H), 3.72 (d,  $J = 13.92$  Hz, 2H), 3.65 (d,  $J = 11.90$  Hz, 1H), 3.53 (d,  $J = 13.73$  Hz, 2H), 3.33 (qd,  $J = 2.01, 6.78$  Hz, 1H), 1.33 (d,  $J = 6.78$  Hz, 3H), 0.66 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  140.3, 139.0, 129.0, 128.7, 128.3, 127.0, 126.6, 102.0, 88.8, 54.4, 54.3, 49.1, 21.1, 8.7 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  558 (MH, 26), 452 (8), 361 (11), 225 (18), 224 (100); **SMHR** calculé pour  $C_{33}H_{36}NO_2Se$  (MH $^+$ ) : 558.1911, trouvé : 558.1916 (0.9 ppm).

**Dibenzyl [(S)-1-((2R,4S,5R)-5-méthyl-2-phényl-5-phénylsélanyl-[1,3]dioxan-4-yl) éthyl] amine (110b).**

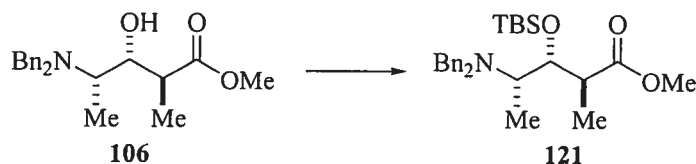


Voir protocole pour la synthèse de **110a**. Le produit **110b** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant 10% AcOEt-Hexane pour donner un solide blanc (56 %).

**110b** : **Pf** : 115.1°C;  $R_f$  0.26 (Hexane : AcOEt, 90 : 10); **Formule brute** :  $C_{33}H_{35}NO_2Se$ ; **MM** : 556.60 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -39.5^\circ$  ( $c = 1.10$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3028, 2806, 1453, 1066  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.50-7.20 (m, 20H), 5.42 (s, 1H), 4.21 (d,  $J = 1.28$  Hz, 1H), 4.00 (d,  $J = 11.17$  Hz, 1H), 3.82 (d,  $J = 13.92$  Hz, 2H), 3.80 (d,  $J = 11.17$  Hz, 1H), 3.62 (d,  $J = 13.92$  Hz, 2H), 3.50 (qd,  $J = 1.28, 6.96$  Hz, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.23 (d,  $J = 6.96$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  140.5, 139.0, 138.6, 129.4,

129.4, 129.0, 128.5, 128.4, 127.1, 126.2, 124.8, 101.5, 85.5, 79.2, 54.6, 54.1, 46.2, 19.6, 9.7 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  558 (MH, 25), 452 (5), 225 (21), 224 (100); **SMHR** calculé pour  $C_{33}H_{36}NO_2Se$  (MH<sup>+</sup>) : 558.1911, trouvé : 558.1922 (2.0 ppm).

**(2*S*,3*R*,4*S*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-4-dibenzylamino-2-méthylpentanoate de méthyle (121).**



À une solution froide (0°C) de l'hydroxyester **106** (1.0 équiv.) dans le  $CH_2Cl_2$  sec (0.1 M) est ajouté successivement le 2,6-lutidine (1.4 équiv.) et le TBSOTf (1.2 équiv.). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à 0°C. La suspension est filtrée sur une mince couche de silice et rincée avec AcOEt. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 50 %  $Et_2O$ -Hexane mène à **121** sous forme d'huile jaunâtre (78 %).

**121** : **R<sub>f</sub>** 0.60 (Hexane :  $Et_2O$ , 1 : 1); **Formule brute** :  $C_{27}H_{41}NO_3Si$ ; **MM** : 455.70 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +44.9^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  2952, 1738, 1455, 1256  $cm^{-1}$ ; **RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.34-7.22 (m, 10H), 3.72 (dd,  $J = 1.65, 8.60$  Hz, 1H), 3.70 (d,  $J = 13.55$  Hz, 2H), 3.40 (d,  $J = 13.55$  Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.13-3.09 (m, 2H), 1.05 (d,  $J = 6.77$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 7.32$  Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.03 (s, 6H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C** (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  174.0, 140.0, 129.4, 128.4, 127.0, 76.9, 56.3, 54.8, 51.2, 42.8, 26.1, 18.3, 13.4, 9.8, -3.6, -3.9 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  456 (MH, 19), 324 (70), 268 (100), 236 (77), 181 (65); **SMHR** calculé pour  $C_{27}H_{42}NO_3Si$  (MH<sup>+</sup>) : 456.2934, trouvé : 456.2932 (-0.5 ppm).

**(2*R*,3*R*,4*S*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-4-dibenzylamino-2-méthylpentan-1-ol (122).**



À une solution de l'ester **121** dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (0.2 M) refroidie à -40°C, le Dibal-H (3.0 équiv.) est ajouté lentement. La réaction est agitée à -40°C pendant 2 heures. Ensuite, l'acétone est ajoutée et le mélange est agité pendant 20 minutes à -40°C. Lorsque la température du mélange atteint celle de la pièce, une solution de tartrate de sodium potassium est additionnée. Le tout est agité jusqu'à ce que les phases aqueuse et organique soient limpides. Une fois les deux phases séparées, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques sont combinées et lavées avec de la saumure, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 5 % Et<sub>2</sub>O-Hexane donne l'alcool **122** sous forme d'huile incolore (85 %).

**122** : *R<sub>f</sub>* 0.41 (Hexane : Et<sub>2</sub>O, 1 : 1); **Formule brute** : C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>2</sub>Si; **MM** : 427.69 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +43.2^\circ$  (*c* = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **IR**: (film)  $\nu_{\text{max}}$  3441, 2931, 1455, 1254 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.35-7.24 (m, 10H), 3.73 (d, *J* = 13.00 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J* = 2.20, 8.79 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 13.18 Hz, 2H), 3.20 (dd, *J* = 4.58, 11.54 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.97 (qd, *J* = 6.78, 2.01 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.77 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (d, *J* = 7.14 Hz, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  139.2, 129.8, 128.5, 127.5, 76.9, 64.3, 54.7, 54.5, 38.2, 26.3, 18.4, 13.9, 9.2, -3.4, -3.8 ppm; **SM (FAB) *m/z*** 428 (MH, 12), 296 (88), 204 (70), 198 (86), 181 (100); **SMHR** calculé pour C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>2</sub>Si (MH<sup>+</sup>) : 428.2985, trouvé : 428.2979 (-1.3 ppm).

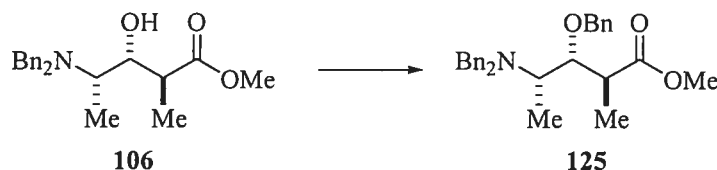
**(2*R*,3*R*,4*S*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-4-dibenzylamino-2-méthylpentanal (123).**



Voir protocole pour la synthèse de **36b**. L'aldéhyde brut **123** est utilisé directement sans purification ultérieure.

**123** :  $R_f$  0.63 (Hexane : Et<sub>2</sub>O, 1 : 1); **Formule brute** : C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>2</sub>Si; **MM** : 425.68 g/mol; **IR**: (film)  $\nu_{\max}$  3029, 2932, 2857, 1721, 1455, 1255 cm<sup>-1</sup>; **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.30 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 10H), 3.87 (dd,  $J$  = 2.20, 10.07 Hz, 1H), 3.71 (d,  $J$  = 13.37 Hz, 2H), 3.35 (d,  $J$  = 13.37 Hz, 2H), 3.02 (qd,  $J$  = 6.78, 10.07 Hz, 1H), 2.89 (qd,  $J$  = 2.20, 7.14 Hz, 1H), 1.10 (d,  $J$  = 6.59 Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.79 (d,  $J$  = 7.14 Hz, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H) ppm; **RMN** <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202.8, 139.1, 129.6, 128.6, 127.4, 76.5, 55.2, 54.6, 49.7, 26.1, 18.4, 9.6, 9.5, -3.9 ppm.

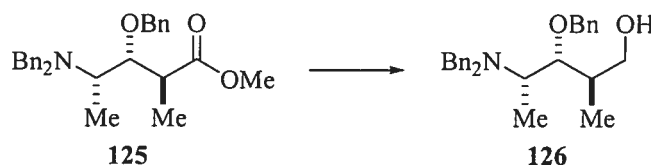
**(2*S*,3*R*,4*S*)-3-Benzoyloxy-4-dibenzylamino-2-méthylpentanoate de méthyle (125).**



À une solution de l'hydroxyester **106** (1.0 équiv.) dans le DMF sec (0.1 M) est ajouté successivement le BnBr (2.0 équiv.) et le NaH (2.0 équiv.). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à la température ambiante. La réaction est traitée avec H<sub>2</sub>O et la phase aqueuse est extraite avec Et<sub>2</sub>O. La phase organique est lavée avec de la saumure, séchée avec MgSO<sub>4</sub>, filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 20 % AcOEt-Hexane donne **125** sous forme d'huile jaunâtre (95 %).

**125**:  $R_f$  0.46 (Hexane : AcOEt, 80 : 20); **Formule brute** :  $C_{28}H_{33}NO_3$ ; **MM** : 431.57 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -8.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  2946, 1731, 1453  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.46-7.22 (m, 15H), 4.70 (d,  $J = 10.99$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 10.99$  Hz, 1H), 3.87 (d,  $J = 13.18$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 13.92$  Hz, 2H), 3.58 (d,  $J = 13.92$  Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 2H), 1.23 (d,  $J = 6.77$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 7.32$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  175.1, 138.7, 138.4, 129.1, 128.9, 128.5, 128.0, 127.8, 127.1, 85.0, 74.3, 54.9, 51.7, 45.0, 42.2, 14.7, 9.1 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  432 (MH, 15), 324 (32), 268 (100), 236 (55), 181 (86), 145 (58); **SMHR** calculé pour  $C_{28}H_{34}NO_3$  (MH $^+$ ) : 432.2539, trouvé : 432.2538 (-0.2 ppm).

**(2*R*,3*R*,4*S*)-3-Benzyloxy-4-dibenzylamino-2-méthylpentan-1-ol (126).**



La solution de  $LiAlH_4$  (1.5 équiv.) est ajoutée à la solution de l'ester méthylique **125** dans le THF anhydre (0.1 M) refroidie préalablement à  $0^\circ C$ . La réaction est agitée à la température ambiante pendant 30 minutes. Par la suite, le mélange est dilué avec  $Et_2O$  et traité avec  $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ . Les solides sont filtrés sur une couche de silice et rincés avec  $Et_2O$  et les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 20 % AcOEt-Hexane donnant **126** sous forme d'huile jaune (84 %).

**126** :  $R_f$  0.30 (Hexane : AcOEt, 70 : 30); **Formule brute** :  $C_{27}H_{33}NO_2$ ; **MM** : 403.56 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +29.3^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3445, 3029, 2930, 1453, 1068  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.35-7.21 (m, 15H), 4.58 (d,  $J = 10.80$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 10.80$  Hz, 1H), 3.74 (d,  $J = 13.37$  Hz, 2H), 3.44 (dd,  $J = 2.56, 8.61$  Hz, 1H), 3.39 (d,  $J = 13.37$  Hz, 2H), 3.22 (dd,  $J = 3.66, 11.54$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 4.76, 11.35$  Hz, 1H), 2.98 (qd,  $J = 1.83, 6.77$  Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.32-2.17 (m, 1H), 1.21 (d,  $J = 6.59$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 7.32$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  139.7,

138.3, 129.4, 128.7, 128.5, 128.1, 128.0, 127.4, 87.2, 75.6, 64.2, 54.6, 35.6, 15.4, 8.8 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  404 (MH, 15), 296 (52), 204 (57), 198 (90), 181 (100); **SMHR** calculé pour  $C_{27}H_{34}NO_2$  (MH<sup>+</sup>) : 404.2590, trouvé : 404.2581 (-2.1 ppm).

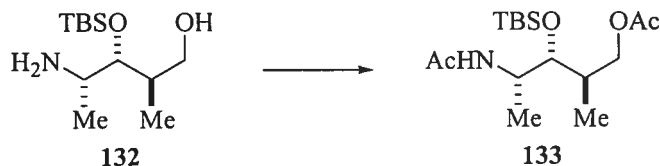
**(2*S*,3*R*,4*S*)-3-Benzoyloxy-4-dibenzylamino-2-méthylpentanal (127).**



Voir protocole pour la synthèse de **36b**. L'aldéhyde brut **127** est utilisé directement sans purification ultérieure.

**127** : **R<sub>f</sub>** 0.46 (Hexane : AcOEt, 70 : 30); **Formule brute** :  $C_{27}H_{31}NO_2$ ; **MM** : 401.54 g/mol; **IR**: (film)  $\nu_{\max}$  3029, 2840, 1720, 1453  $cm^{-1}$ ; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.34 (s, 1H), 7.38-7.26 (m, 15H), 4.59 (d,  $J = 11.17$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 11.17$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 13.37$  Hz, 2H), 3.68 (dd,  $J = 2.56, 9.70$  Hz, 1H), 3.42 (d,  $J = 13.37$  Hz, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 1.24 (d,  $J = 6.59$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 7.14$  Hz, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  203.2, 139.3, 138.2, 129.5, 128.7, 128.0, 127.9, 127.5, 84.4, 74.5, 54.6, 54.5, 47.3, 10.7, 9.2 ppm.

**Acétate de (2*R*,3*R*,4*S*)-4-acétylamino-3-(*tert*-butyldiméthylsilanyloxy)-2-méthylpentyle (133).**



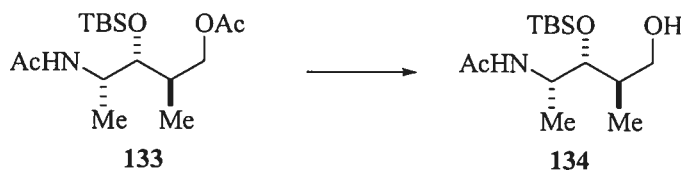
L'aminoalcool **132** (1.0 équiv.) est dissout dans un mélange de 50% pyridine- $Ac_2O$  (0.2 M). La réaction est agitée à la température ambiante pendant 30 minutes. Ensuite, le mélange est concentré. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair



sur gel de silice utilisant comme éluant 20 % AcOEt-Hexane résultant **133** sous forme d'huile jaune (94 %).

**133** :  $R_f$  0.20 (Hexane : AcOEt, 1 : 1); **Formule brute** :  $C_{16}H_{33}NO_4Si$ ; **MM** : 331.52 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -13.4^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3293, 3075, 2957, 2858, 1742, 1649, 1547, 1372, 1252, 839  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.70 (d,  $J = 8.61$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 4.21, 11.0$  Hz, 1H), 4.13 (qd,  $J = 2.75, 6.96$  Hz, 1H), 3.83 (dd,  $J = 6.04, 11.0$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 2.75, 7.69$  Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.82 (quin.d,  $J = 4.21, 6.96$  Hz, 1H), 1.04 (d,  $J = 6.78$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.96$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.052 (s, 3H), 0.20 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}C$**  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.5, 169.1, 75.8, 66.8, 47.4, 36.6, 26.2, 23.8, 21.2, 18.6, 14.5, 14.3, -3.6, -4.3 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  332 (MH, 18), 230 (27), 200 (58), 158 (89), 140 (100), 98 (30); **SMHR** calculé pour  $C_{16}H_{33}NO_4NaSi$  ( $MNa^+$ ) : 354.2077, trouvé : 354.2075 (-0.4 ppm).

***N*-[*(1S,2R,3R)*-2-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-4-hydroxy-1,3-diméthylbutyl]-acétamide (**134**).**

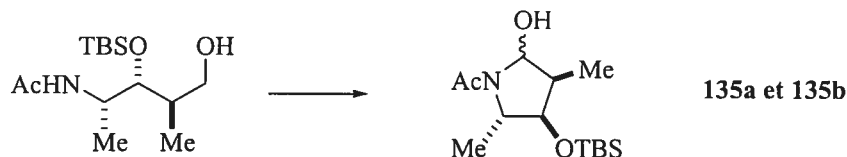


Le MeONa (0.2 équiv.) est ajouté à la solution de l'acétate **133** dans le MeOH sec (0.2 M). La solution est agitée à la température ambiante pendant 2 heures. Le mélange est traité avec de l'Amberlite R-120 et agité pendant environ 5 minutes (déterminé par le pH de la solution basique). Les solides sont filtrés et rincés avec du MeOH. Le filtrat est évaporé. Une chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 30 % Acétone- $CH_2Cl_2$  donnant **134** sous forme d'huile jaune (84 %).

**134** :  $R_f$  0.25 ( $CH_2Cl_2$  : Acétone, 70 : 30); **Formule brute** :  $C_{14}H_{31}NO_3Si$ ; **MM** : 289.49 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -35.8^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $CHCl_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{max}$  3277, 3083, 2932, 2857, 1650, 1554, 1255, 858.1  $cm^{-1}$ ; **RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.21 (s, 1H), 4.08 (quin.d,  $J =$

2.93, 6.78 Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 2.93, 5.13$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 7.69, 11.17$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 4.58, 11.17$  Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.88 (quin.d,  $J = 2.38, 7.14$  Hz, 1H), 1.09 (d,  $J = 6.78$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 7.32$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 77.1, 65.1, 47.9, 38.8, 26.1, 23.6, 18.4, 15.6, 14.6, -4.0, -4.3 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  290 (MH, 37), 272 (22), 158 (100), 140 (38), 128 (35); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{NaSi}$  ( $\text{MNa}^+$ ): 312.1971, trouvé : 312.1971 (0.0 ppm).

**1-[(2*S*,3*R*,4*S*)-3-(*tert*-Butyldiméthylsilanyloxy)-5-hydroxy-2,4-diméthylpyrrolidin-1-yl]-éthanone (135a et 135b).**



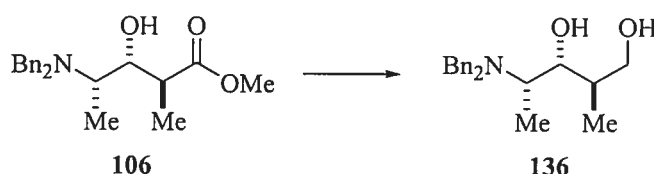
Voir protocole pour la synthèse de **36b**. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 30 % Acétone- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  menant à **135** sous forme d'huile jaune et un solide blanc pour le diastéréoisomère **a** et **b** respectivement (92%).

**135a** :  $R_f$  0.54 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : Acétone, 70 : 30); **Formule brute** :  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$ ; **MM** : 287.47 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +2.0^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{\text{max}}$  3520, 2859, 1658, 1398, 839  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.02 (dd,  $J = 4.76, 12.27$  Hz, 1H), 4.11 (q,  $J = 6.78$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 3.11$  Hz, 1H), 3.42 (d,  $J = 12.27$  Hz, 1H), 2.29-2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.68$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.96$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.094 (s, 3H), 0.091 (s, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 85.6, 80.0, 61.9, 40.4, 25.9, 22.8, 18.1, 17.3, 9.2, -4.7, -5.0 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  288 (MH, 8), 271 (31), 270 (100), 228 (75), 156 (51); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{Si}$  ( $\text{MH}^+$ ): 288.1995, trouvé : 288.1997 (0.7 ppm).

**135b** : **Pf** : 52.0°C;  $R_f$  0.35 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : Acétone, 70 : 30); **Formule brute** :  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Si}$ ; **MM** : 287.47 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +29.5^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{\text{max}}$  3329, 2956,

2933, 1627, 1410, 837  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  5.20 (dd,  $J = 2.38, 7.69$ , 1H), 4.34 (d,  $J = 2.38$  Hz, 1H), 3.82 (d,  $J = 4.21$  Hz, 1H), 3.64 (q,  $J = 6.96$  Hz, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.28 (d,  $J = 6.96$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.78$  Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.052 (s, 3H), 0.045 (s, 3H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  171.7, 87.8, 78.4, 63.7, 42.5, 25.8, 21.8, 19.9, 18.2, 11.0, -4.6, -4.7 ppm; **SM (FAB)  $m/z$**  288 (MH, 5), 271 (34), 270 (100), 228 (74), 156 (42); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{Si}$  ( $\text{MH}^+$ ) : 288.1995, trouvé : 288.2001 (2.1 ppm).

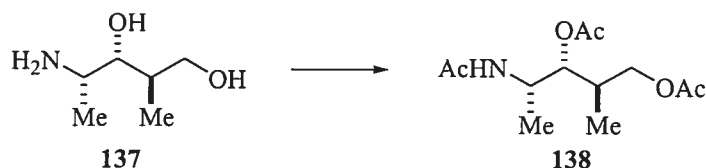
**(2R,3R,4S)-4-Dibenzylamino-2-méthylpentane-1,3-diol (136).**



Voir protocole pour la synthèse de **109**. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 40 % AcOEt-Hexane résultant **136** sous forme d'huile jaune (78%).

**136** :  $R_f$  0.11 (Hexane : AcOEt, 60 : 40); **Formule brute** :  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ ; **MM** : 313.43 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +12.2^\circ$  ( $c = 1.58$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{\text{max}}$  3353, 2964, 2879, 1453  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.33-7.22 (3, 10H), 3.74 (d,  $J = 13.73$  Hz, 2H), 3.63 (t,  $J = 5.86$  Hz, 1H), 3.52 (d,  $J = 13.73$  Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.37 (d,  $J = 1.83$  Hz, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.88 (quin.,  $J = 6.77$  Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.16 (d,  $J = 6.78$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 7.14$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  140.3, 129.2, 128.5, 127.2, 78.8, 66.4, 55.7, 54.8, 35.8, 14.7, 9.1 ppm; **SM (FAB)  $m/z$**  314 (MH, 45), 222 (26), 199 (30), 198 (96), 181 (100); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Na}$  ( $\text{MNa}^+$ ) : 336.1939, trouvé : 336.1940 (0.2 ppm).

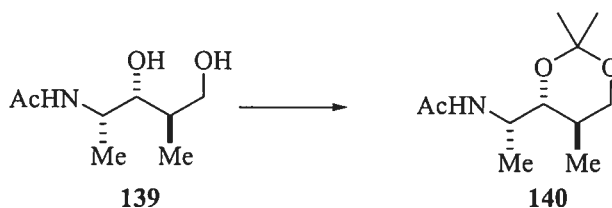
**Acétate de (1*R*,2*R*)-3-acétoxy-1-((*S*)-1-acétylaminoéthyl)-2-méthylpropyle (138).**



Voir protocole pour la synthèse de **133**. Le produit brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 30 % Acétone-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> résultant **138** sous forme d'huile incolore (47%).

**138** : **R<sub>f</sub>** 0.20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Acétone, 70 : 30); **Formule brute** : C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>; **MM** : 259.30 g/mol; [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -14.0° (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **IR**: (film) ν<sub>max</sub> 3285, 2979, 1742, 1653, 1233 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 6.01 (d, *J* = 7.69, 1H), 4.81 (dd, *J* = 3.11, 8.44 Hz, 1H), 4.28 (quin.d, *J* = 1.28, 1.83 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 1.28 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 2.56 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.78 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.96 Hz, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 171.6, 171.4, 169.6, 77.5, 65.8, 46.0, 34.5, 23.6, 21.3, 21.1, 14.7, 14.5 ppm; **SM (FAB) *m/z*** 260 (MH, 2), 200 (57), 158 (100), 140 (94), 98 (38); **SMHR** calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>) : 260.1498, trouvé : 260.1496 (-0.8 ppm).

***N*-[(*S*)-1-((4*R*,5*R*)-2,2,5-Triméthyl-[1,3]dioxan-4-yl)-éthyl]-acétamide (140).**



À une solution du diol **139** (1.0 équiv.) dans le 2,2-diméthoxypropane (0.2 M), le PTSA·H<sub>2</sub>O est ajouté. Le mélange est agité pendant une nuit à la température ambiante et traité avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée avec MgSO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée.

Une purification par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 50 % Acétone-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> donne l'acétonide **140** sous forme de solide blanc (78%).

**140** : **Pf** : 75.3°C; **R<sub>f</sub>** 0.42 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Acétone, 1 : 1); **Formule brute** : C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>; **MM** : 215.29 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -50.8^\circ$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **IR**: (film)  $\nu_{\max}$  3285, 2989, 2937, 1649, 1544 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  5.90 (d, *J* = 8.06, 1H), 4.20 (quin.d, *J* = 2.38, 1.83 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 5.13, 11.54 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 2.56, 10.44 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 11.35 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.73 (sept.d, *J* = 1.65, 4.94 Hz, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.77 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.59 Hz, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  169.2, 98.6, 76.8, 66.0, 44.9, 30.9, 29.8, 23.8, 19.4, 13.5, 12.0 ppm; **SM (FAB)** *m/z* 238 (MNa, 100), 180 (12); **SMHR** calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na (MNa<sup>+</sup>) : 238.1419, trouvé : 238.1423 (1.6 ppm).

**(2*R*,3*R*,4*S*)-1-(*tert*-Butyldiphénylsilanyloxy)-4-dibenzylamino-2-méthylpentan-3-ol (146).**

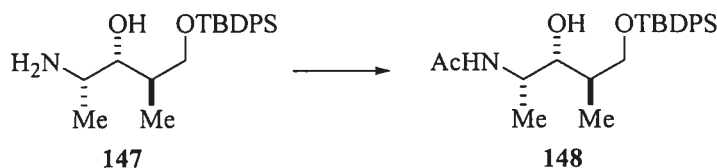


L'imidazole (2.2 équiv.) et le TBDPSCl (1.1 équiv.) sont ajoutés successivement à une solution froide (0°C) du diol **136** (1.0 équiv.) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (0.1 M). Le mélange est remonté à la température de la pièce et agité pendant 2.5 heures avant l'ajout de H<sub>2</sub>O comme traitement. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt et la phase organique est lavée avec de la saumure, séchée (MgSO<sub>4</sub>), filtrée et évaporée. L'éther silylé **146** est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 10 % AcOEt-Hexane donnant une huile incolore (96%).

**146** : **R<sub>f</sub>** 0.44 (Hexane : AcOEt, 80 : 20); **Formule brute** : C<sub>36</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>2</sub>Si; **MM** : 551.83 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = +19.9^\circ$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **IR**: (film)  $\nu_{\max}$  3493, 2960, 2931, 1110, 700 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.63-7.13 (m, 20H), 3.73 (d, *J* = 13.73 Hz, 2H),

3.68 (q,  $J = 4.94$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J = 5.31$  Hz, 1H), 3.48 (d,  $J = 13.73$  Hz, 2H), 3.38 (d,  $J = 3.66$  Hz, 2H), 2.83 (quin.,  $J = 6.59$  Hz, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.23 (d,  $J = 6.78$  Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.93 (d,  $J = 7.14$  Hz, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.6, 135.9, 135.7, 133.0, 132.9, 130.0, 129.9, 129.0, 128.2, 127.8, 126.8, 78.3, 67.2, 55.3, 54.5, 35.2, 27.0, 19.2, 15.4, 8.6 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  552 (MH, 47), 224 (100), 199 (72), 181 (51), 157 (58); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{NO}_2\text{Si}$  ( $\text{MH}^+$ ) : 552.3298, trouvé : 552.3296 (-0.3 ppm).

***N*-[(1*S*,2*R*,3*R*)-4-(*tert*-Butyldiphénylsilanyloxy)-2-hydroxy-1,3-diméthylbutyl]-acétamide (148).**



À une solution de l'aminoalcool **147** (1.0 équiv.) dans le MeOH anhydre (0.06 M), le NaOMe (1.7 équiv.) est ajouté et le mélange est agité pendant 30 minutes à la température ambiante. Par la suite, le  $\text{Ac}_2\text{O}$  (25.0 équiv.) est additionné et la réaction est agitée durant 10 minutes additionnelles à la même température avant d'être traitée avec du NaOMe. Le solvant est évaporé et le résidu brut est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 10 % Acétone- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  menant à **148** sous forme d'huile incolore (55%).

**148** :  $R_f$  0.43 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : Acétone, 90 : 10); **Formule brute** :  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$ ; **MM** : 413.63 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -32.3^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{\text{max}}$  3303, 2961, 2933, 1716, 1634  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN**  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (dd,  $J = 1.46, 0.55$  Hz, 4H), 7.66-7.26 (m, 6H), 6.37 (d,  $J = 8.61$  Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.12 (quin.d,  $J = 2.38, 2.56$  Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J = 4.21, 10.25$  Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.12 (d,  $J = 6.77$  Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.71 (d,  $J = 6.96$  Hz, 3H) ppm; **RMN**  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.3, 135.7, 132.4, 130.2, 128.1, 78.8, 70.7, 46.7, 37.1, 26.9, 23.7, 19.1, 13.0, 12.4 ppm;



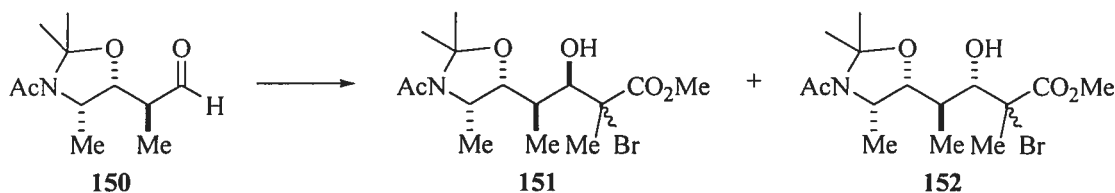




l'alcool **141** (1.0 équiv.), dissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , est canulé vers le mélange réactionnel. La réaction dure 4 heures et ensuite le MeOH est ajouté. La solution est agitée pendant 30 minutes additionnelles, diluée avec  $\text{Et}_2\text{O}$  et traitée avec une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Le mélange est laissé agité jusqu'à clarification des phases. La phase aqueuse est extraite avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Une fois les phases organiques combinées, elles sont lavées avec de la saumure, séchées ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrées et évaporées. L'aldéhyde brut **150** est utilisé directement sans purification ultérieure.

**150** :  $R_f$  0.27 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : Acétone, 90 : 10); **Formule brute** :  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ; **MM** : 213.27 g/mol; **IR**: (film)  $\nu_{\text{max}}$  2981, 2940, 1724, 1646, 1410  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.80 (d,  $J = 2.20$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 4.58, 10.62$  Hz, 1H), 3.91 (qd,  $J = 4.58, 6.23$  Hz, 1H), 2.60 (quin.d,  $J = 2.20, 6.96$  Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.23 (d,  $J = 6.41$  Hz, 3H), 1.05 (d,  $J = 6.96$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202.9, 166.9, 95.3, 77.0, 55.9, 45.7, 27.2, 24.0, 23.8, 15.2, 10.4 ppm.

**4-(3-Acétyl-2,2,4-triméthylloxazolidin-5-yl)-2-bromo-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle (151 et 152)**

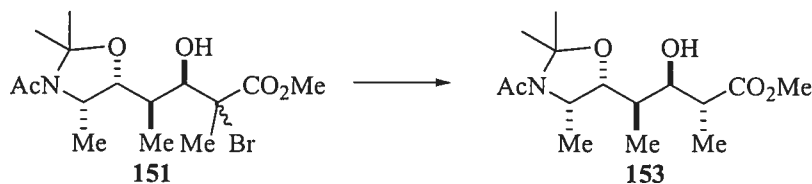


L'aldéhyde **150** est dissout dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre (0.1 M) et la solution est refroidie à  $0^\circ\text{C}$ . L'énolate bromé (2.0 équiv.) et le  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (3.0 équiv.) sont ajoutés consécutivement. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures et traité avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La phase aqueuse est extraite avec  $\text{AcOEt}$  puis, les phases organiques sont combinées, lavées avec de la saumure, séchées avec du  $\text{MgSO}_4$ . Les résidus sont filtrés et les solvants sont ensuite évaporés pour donner les produits **151** et **152** qui est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice utilisant comme éluant 10 % Acétone- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  résultant sous forme d'huile incolore (55%).

**151** :  $R_f$  0.16 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : Acétone, 90 : 10); **Formule brute** :  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5$ ; **MM** : 380.27 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -1.1^\circ$  ( $c = 0.70$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{\max}$  3503, 2983, 2939, 1737, 1635, 1411  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.34 (d,  $J = 5.49$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 5.49$ , 6.59 Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 4.39$ , 10.25 Hz, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.41$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.96$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.4, 166.9, 95.5, 80.6, 79.2, 56.3, 55.4, 53.4, 36.3, 27.2, 24.0, 23.8, 23.7, 15.1, 14.9 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  380 (MH, 15), 262 (47), 235 (100), 217 (42), 183 (48); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5\text{Na}$  ( $\text{MNa}^+$ ) : 402.0892, trouvé : 402.0893 (0.2 ppm).

**152** :  $R_f$  0.08 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : Acétone, 90 : 10); **Formule brute** :  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5$ ; **MM** : 380.27 g/mol;  $[\alpha]_D^{20} = -12.5^\circ$  ( $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); **IR**: (film)  $\nu_{\max}$  3574, 3324, 2998, 2950, 1726, 1623, 1437  $\text{cm}^{-1}$ ; **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.37 (s, 1H), 3.97 (dd,  $J = 4.39$ , 10.437 Hz, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.41$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.59$  Hz, 3H) ppm; **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.8, 167.0, 94.5, 78.1, 78.0, 55.9, 53.6, 53.3, 34.9, 27.3, 24.6, 23.8, 23.8, 14.9, 10.7 ppm; **SM (FAB)**  $m/z$  380 (MH, 53), 262 (91), 235 (93), 151 (100), 141 (85); **SMHR** calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{BrNO}_5\text{Na}$  ( $\text{MNa}^+$ ) : 402.0892, trouvé : 402.0880 (-3.0 ppm).

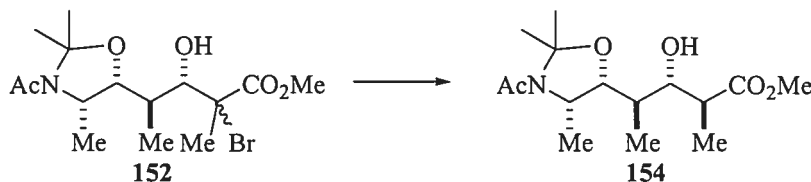
**(2*R*,3*R*,4*R*)-4-((4*S*,5*R*)-3-Acétyle-2,2,4-triméthylloxazolidin-5-yl)-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle (153).**



Voir protocole pour la synthèse de **106** et **108**. Le composé **153** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : Acétone (80 : 20) pour donner un solide blanc (77 %).

**153 : Pf :** 113.5°C; **R<sub>f</sub>** 0.23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Acétone, 70 : 30); **Formule brute :** C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>; **MM :** 301.38 g/mol;  $[\alpha]^{20}_D = -10.7^\circ$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>); **IR:** (film)  $\nu_{\max}$  3420, 2979, 2949, 1737, 1629, 1413 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  4.11 (dd, *J* = 9.20, 2.38 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 4.40, 10.25 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 4.40, 6.23 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.66 (qd, *J* = 2.01, 7.14 Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.80 (quin.d, *J* = 2.74, 4.21 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.41 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 7.32 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.77 Hz, 3H) ppm; **RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  177.0, 167.0, 94.5, 77.7, 71.8, 56.0, 52.2, 43.3, 34.2, 27.3, 23.9, 17.8, 15.1, 14.3, 8.7 ppm; **SM (FAB) *m/z*** 302 (MH, 12), 184 (33), 171 (53), 153 (95), 125 (100); **SMHR** calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>) : 302.1967, trouvé : 302.1973 (1.8 ppm).

**(2*S*,3*S*,4*R*)-4-((4*S*,5*R*)-3-Acétyle-2,2,4-triméthylloxazolidin-5-yl)-3-hydroxy-2-méthylpentanoate de méthyle (154).**



Voir protocole pour la synthèse de **106** et **108**. Le produit **154** a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice en utilisant comme éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Acétone (80 : 20) pour donner un solide blanc (27 %).

**154 : R<sub>f</sub>** 0.30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Acétone, 70 : 30); **Formule brute :** C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>; **MM :** 301.38 g/mol;  $[\alpha]^{20}_D = -1.0^\circ$  (c = 0.15, CHCl<sub>3</sub>); **IR:** (film)  $\nu_{\max}$  3416, 2980, 2938, 1735, 1629, 1411 cm<sup>-1</sup>; **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  4.01 (dd, *J* = 4.39, 10.25 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 4.39, 6.41 Hz, 1H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 2.88 (qd, *J* = 2.20, 5.13 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 7.14 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.41 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 6.78 Hz, 3H) ppm; **SM (FAB) *m/z*** 302 (MH, 18), 184 (43), 157 (100), 153 (40); **SMHR** calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>) : 302.1967, trouvé : 302.1975 (2.5 ppm).

## Références

- 
- <sup>1</sup> (a) Vasella, A. dans, *Modern Synthetic Methods 1980*; Scheffold, R. Ed.; Salle & Sauerländer: Frankfurt; p. 173, **1980**. (b) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The «Chiron» Approach*; Pergamon Press: Oxford, **1983**. (c) Scott, J. W. dans, *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D. Ed. Academic Press: New York; p. 1, **1984**. (d) Inch, T. D. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3161. (e) Jurczak, J. Pikul, S. Bauer, T. *Ibid.* **1986**, *42*, 447.
- <sup>2</sup> (a) Porter, J. W. Spurgeon, S. L. *Biosynthesis of Isoprenoid Compounds*; John Wiley & Sons : New York, Vol. 1, **1981**. (b) Ho, T.-L. *Enantioselective Synthesis : Natural Products from Chiral Terpenes*; John Wiley & Sons : New York, **1992**.
- <sup>3</sup> (a) Drauz, K. Kleemann, A. Martens, J. *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 590. (b) Drauz, K. Kleemann, A. Martens, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 584. (c) Martens, J. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *125*, 165. (d) Coppola, G. M. Schuster, H. F. dans, *Asymmetric Synthesis*; Wiley : New York, **1987**.
- <sup>4</sup> Stork, G. Nakahara, Y. Nakahara, Y. Greenlee, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7775.
- <sup>5</sup> (a) Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Schmitz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1141. (b) Nakanishi, K. Goto, T. Ito, S. Natori, S. Nozoe, S. dans, *Natural Products Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, Vol.3, **1983**.
- <sup>6</sup> Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531-1750.
- <sup>7</sup> Kennedy, J. F. White, C. A. dans, *Bioactive Carbohydrates*; Ellis Horwood: Chichester, **1983**.
- <sup>8</sup> Engel, J.; Bekel, H.; Heiliger, D.; Schaumlöffel, E. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1985**, *318*, 465.
- <sup>9</sup> (a) Kleinert, H. D. *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **1994**, *3*, 1087. (b) Middlemiss, D.; Watson, S. P. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 13049. (c) O'Cain, T. D.; Abou-Gharbia, M. *Drugs Future*, **1991**, *16*, 37. (d) Hutchins, C.; Greer, J. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1991**, *26*,

77. (e) Greenlee, W. J. *Med. Res. Rev.* **1990**, *10*, 173. (f) McAreavey, D.; Robertson, J. J. *S. Drugs*, **1990**, *40*, 326. (g) Greenlee, W. J. *Pharm. Res.* **1987**, 4364. (h) Antonaccio, M. J.; Wright, J. J. *Prog. Drug Res.* **1987**, *31*, 161. (i) Rich, D. H. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 263.

<sup>10</sup> (a) D'Auria, M. V.; Debitus, C.; Paloma, L. G.; Minale, L.; Zampella, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6658. (b) D'Auria, M. V.; Paloma, L. G.; Minale, L.; Zampella, A.; Debitus, C. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 1595.

<sup>11</sup> Takemoto, Y.; Matsumoto, T.; Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 217-218.

<sup>12</sup> Narita, M.; Otsuka, S.; Kobayashi, S.; Ohno, M.; Umezawa, Y.; Morishima, H.; Saito, S.; Takita, T.; Umezawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 525-528.

<sup>13</sup> Giodano, A.; Spinella, A.; Sodano, G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 1851-1854.

<sup>14</sup> Creighton, T. E. dans, *Proteins: Structures and Molecular Properties*, 2<sup>nd</sup> ed. Freeman: New York, **1993**.

<sup>15</sup> (a) Hanessian, S.; Yang, H.; Schaum, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2507-2508. (b) Hanessian, S.; Schaum, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 163-166. (c) Hanessian, S.; Yang, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3155-3158. (d) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 12789-12854. (e) Hanessian, S.; Luo, X.; Schaum, R.; Michnick, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8569-6570. (f) Hanessian, S.; Luo, X.; Schaum, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4925-4929. (g) Hanessian, S.; Angiolini, M. *Chemistry – An Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 111. (h) Hanessian, S.; Papeo, G.; Fettis, K.; Therrien, E.; Tan, P. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4891.

<sup>16</sup> (a) Lombart, H.-G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9437-9446. (b) Halab, L.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3312-3321. (c) Feng, Z.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1181-1185. (d) Halab, L.; Lubell, W. D. *J. Pept. Sc.* **2001**, *7*, 92-104. (e) Halab, L.; Lubell, W. D. *J. Am. Soc. Chem.* **2002**, *124*, 2474-2484. (f) Cluzeau, J.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1504-1512. (g) Sajjadi, Z.; Lubell, W. D. *J. Pept. Res.* **2005**, *65*, 293-310.

<sup>17</sup> Frackenpohl, J.; Arvidsson, P. I.; Schreiber, J. V.; Seebach, D. *ChemBiochem*, **2001**, *2*, 445-455.

- 
- <sup>18</sup> Pour des revues sur les  $\beta$ -peptides voir: (a) Seebach, D.; Matthews, J. L. *Chem. Commun.* **1997**, 2015-2022. (b) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180. (c) Gademann, K.; Hintermann, T.; Schreiber, J. V. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 905-924. (d) DeGrado, W. F.; Schneider, J. P.; Hamuro, Y. *J. Pept. Res.* **1999**, *54*, 206-217.
- <sup>19</sup> (a) Hintermann, T.; Gademann, K.; Jaun, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1998**, *81*, 983-1002. (b) Seebach, D.; Brenner, M.; Rueping, M.; Schweizer, B.; Jaun, B. *Chem. Commun.* **2001**, 207. (c) Brenner, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 1181-1189.
- <sup>20</sup> Hagihara, M.; Anthony, N. J.; Stout, T. J.; Clardy, J.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6568-6570.
- <sup>21</sup> Seebach, D.; Brenner, M.; Rueping, M.; Jaun, B. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 573-583.
- <sup>22</sup> Brenner, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 2155-2166.
- <sup>23</sup> Kato, Y.; Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3930.
- <sup>24</sup> (a) Hoffmann, R. W.; Lazaro, M. A.; Caturla, F.; Framery, E.; Valancogne, I.; Montalbetti, C. A. G. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5983. (b) Hoffmann, R. W.; Caturla, F.; Lazaro, M. A.; Framery, E.; Bernabeu, M. C.; Valancogne, I.; Montalbetti, C. A. G. N. *New. J. Chem.* **2000**, *24*, 187.
- <sup>25</sup> Seebach, D.; Beck, A. K.; Bierbaum, D. J. *Chemistry & Biodiversity*, **2004**, *1*, 1111-1239.
- <sup>26</sup> Gray, D.; Concellón, C.; Gallagher, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4849-4851.
- <sup>27</sup> Hanessian, S.; Schaum, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 163-166.
- <sup>28</sup> (a) Seebach, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1624. (b) Feigel, M.; Martinek, G.; Sauer, W. H. B. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 9.
- <sup>29</sup> (a) Kim, B. H.; Lee, J. Y.; Kim, K.; Whang, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 27. (b) Kim, B. H.; Lee, J. Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 1359.
- <sup>30</sup> Paterson, I.; Mackay, A. C. *Synlett*, **2004**, *8*, 1359-1362.
- <sup>31</sup> Paterson, I.; Mackay, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6269.
- <sup>32</sup> Cowden, C. J.; Paterson, I. dans, *Organic Reactions*; Paquette, L. A. Ed.; Wiley: New York, Vol. 51, p. 1, **1997**.

- <sup>33</sup> (a) Roush, W. R.; Hertel, L.; Schnaderbeck, M. J.; Yakelis, N. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4885-4887. (b) Yakelis, N. A.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3838-3843.
- <sup>34</sup> Marshall, J. A.; Mulhearn, J. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1593-1596.
- <sup>35</sup> Zampella, A.; D'Auria, M. V. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2001**, *12*, 1543-1545.
- <sup>36</sup> Panek, J. S.; Liu, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5127-5130.
- <sup>37</sup> (a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129. (b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737-1739.
- <sup>38</sup> (a) Boger, D. L.; Menezes, R. F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4331-4333. (b) Boger, D. L.; Colletti, S. L.; Honda, T.; Menezes, R. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *116*, 5607-5618. (c) Leitheiser, C. J.; Smith, K. L.; Rishel, M. J.; Hashimoto, S.; Konishi, K.; Thomas, C. J.; Li, C.; McCormick, M. M.; Hetch, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8218-8227.
- <sup>39</sup> (a) Guindon, Y.; Houde, K.; Prévost, M.; Cardinal-David, B.; Landry, S. R.; Daoust, B.; Bencheqroun, M.; Guérin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8496-8501. (b) Mochirian, P.; Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Prévost, M.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7067-7071. (c) Guindon, Y.; Prévost, M.; Mochirian, P.; Guérin, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1019-1022. (d) Guindon, Y.; Brazeau, J.-F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2599-2602. (e) Cardinal-David, B.; Guérin, B.; Guindon, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 776-784.
- <sup>40</sup> (a) Kane, R. *Ann. Physik Chem.* **1838**, *44*, 475. (b) *Idem*, *J. Prakt. Chem.* **1838**, *15*, 129.
- <sup>41</sup> Erythromycin : (a) Woodward, R. B. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210, 3213, 3215. Amphotericin B : (b) Nicolaou, K. C. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2205, 2208, 2821. (c) *idem*, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4660, 4672, 4685, 4696. (d) Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 451. Ferensimycin B : (e) Evans, D. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7613.
- <sup>42</sup> Références générales : (a) Evans, D. A.; Nelson J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 1. (b) Heathcock, C. H. dans, *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*; E. L. Eliel, S. Otsuka, Eds.; ACS, Washington, D. C. chap. 4, **1984**. (c) Heathcock, C. H. dans, *Asymmetric Synthesis*; Vol. 3; J. D. Morrison Ed.; Academic Press, New York, pp. 111-212, **1984**. (d) Heathcock, C. H. dans, *Comprehensive Carbanion Chemistry*; Part B; E. Buncl, T. Durst Eds.; Elsevier, Amsterdam, **1984**.

- 
- <sup>43</sup> (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1012. (b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503. (c) Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, 989. (d) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203.
- <sup>44</sup> Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 817.
- <sup>45</sup> (a) Siegel, C.; Thorton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876. (b) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1994**, *46*, 1. (c) Paterson, I. *Org. React.* **1997**, *51*, 1.
- <sup>46</sup> (a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. dans, *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, p. 835, **1994**. (b) Nelson, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 357. (c) Groger, H.; Vogel, E. M.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1137.
- <sup>47</sup> (a) Lefour, J.-M.; Loupy, A. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 2597. (b) Loupy, A.; Meyer, G.; Tchoubar, B. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1333. (c) Murthy, A. S. N.; Bhardwaj, A. P. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1984**, *2*, 727. (d) Chan, T. H.; Brook, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2943. (e) Reetz, M. T.; Hüllmann, M.; Seitz, T. *Angew. Chem. Int. Engl.* **1987**, *26*, 477. (f) Shambayati, S.; Schreiber, S. L. dans, *Comprehensive Organic Organic Synthesis*; Trost, B. M. Ed.; Pergamon : Oxford, Vol. 1, chap. 1.10, p. 283, **1993**.
- <sup>48</sup> Schreiber, S. L. dans, *Comprehensive Organic Organic Synthesis*; Trost, B. M. Ed.; Pergamon : Oxford, Vol. 1, chap. 1.10, **1993**.
- <sup>49</sup> Chan, T. H.; Brook, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2943.
- <sup>50</sup> Carreira, E. M.; Krüger, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837.
- <sup>51</sup> Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
- <sup>52</sup> (a) Masamune, S.; Ali, S. A.; Snitman, D. L.; Garvey, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 557. (b) Dubois, J.-E.; Axiotis, G.; Bertounesque, E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4655. (c) Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4327.
- <sup>53</sup> Coppola, G. M.; Schuster, H. F. dans, *Asymmetric Synthesis*; Wiley, New York, **1986**.
- <sup>54</sup> (a) Reetz, M. T.; Reif, W.; Holdgrün, X. *Heterocycles*, **1989**, *28*, 707. (c) André, J. M.; Barrio, R.; Martinez, M. A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4210.
- <sup>55</sup> Lubell, W. D.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 236.
- <sup>56</sup> (a) Reetz, M. T. *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1607-1614. (b) Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Schmitz, A.; Holdgrün, X.; Wunsch, T.; Binder, J. *Phil. Trans. R. Soc. Lond A*,



1988, 326, 573-578. (c) Reetz, M. T.; Drewes, M. W.; Matthews, B. R.; Lennick, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1474-1475. (d) Reetz, M. T. *Pure & Appl. Chem.* **1992**, 64, 351-359. (e) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1121-1162.

<sup>57</sup> Paquette, L. A.; Mitzel, T. M.; Isaac, M. B.; Crasto, C. F.; Schomer, W. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4293-4301.

<sup>58</sup> Drewes, M. W. Dissertation, Universität Marburg, **1988**.

<sup>59</sup> Reetz, M. T.; Schmitz, A.; Holdgrün, X. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5421-5424.

<sup>60</sup> (a) Reetz, M. T. *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1559-1573. (b) Reetz, M. T. dans, *Stereocontrolled Organic Synthesis*; Trost, B. M. Ed.; Blackwell : Oxford, pp 67-95, **1994**. (c) Frenking, G.; Reetz, M. T. Résultats non publiés.

<sup>61</sup> Hanessian, S.; Hou, Y.; Bayrakdarian, M.; Tintelnot-Blomley, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6735-6745.

<sup>62</sup> (a) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 96, 542-555. (b) *idem*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, 23, 556. (c) Reetz, M. T. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 462-468.

<sup>63</sup> (a) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Pedrini, P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1439-1446. (b) D'Aniello, F.; Géhanne, S.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5621-5624. (c) Reetz, M. T.; Rölfig, K.; Griebenow, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1969-1972. (d) Kiyooka, S.-I.; Shiomi, Y.; Kira, H.; Kaneko, Y.; Tanimori, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1958-1960. (e) McCluskey, A.; Garner, J.; Young, D. J.; Callabero, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8147-8151.

<sup>64</sup> Kiyooka, S.-I.; Suzuki, K.; Shirouchi, M.; Kaneko, Y.; Tanimori, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5729-5732.

<sup>65</sup> (a) Narita, M.; Otsuka, M.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 525-528. (b) Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 149-164. (c) Takemoto, Y.; Matsumoto, T.; Ito, Y.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 217-218. (d) Restorp, P.; Somfai, P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 893-895.

<sup>66</sup> Kiyooka, S.-I.; Shiomi, Y.; Kira, H.; Kaneko, Y.; Tanimori, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1958-1960.

<sup>67</sup> Jurczak, J.; Golebiowski, A. *Synlett*, **1993**, 241-245.

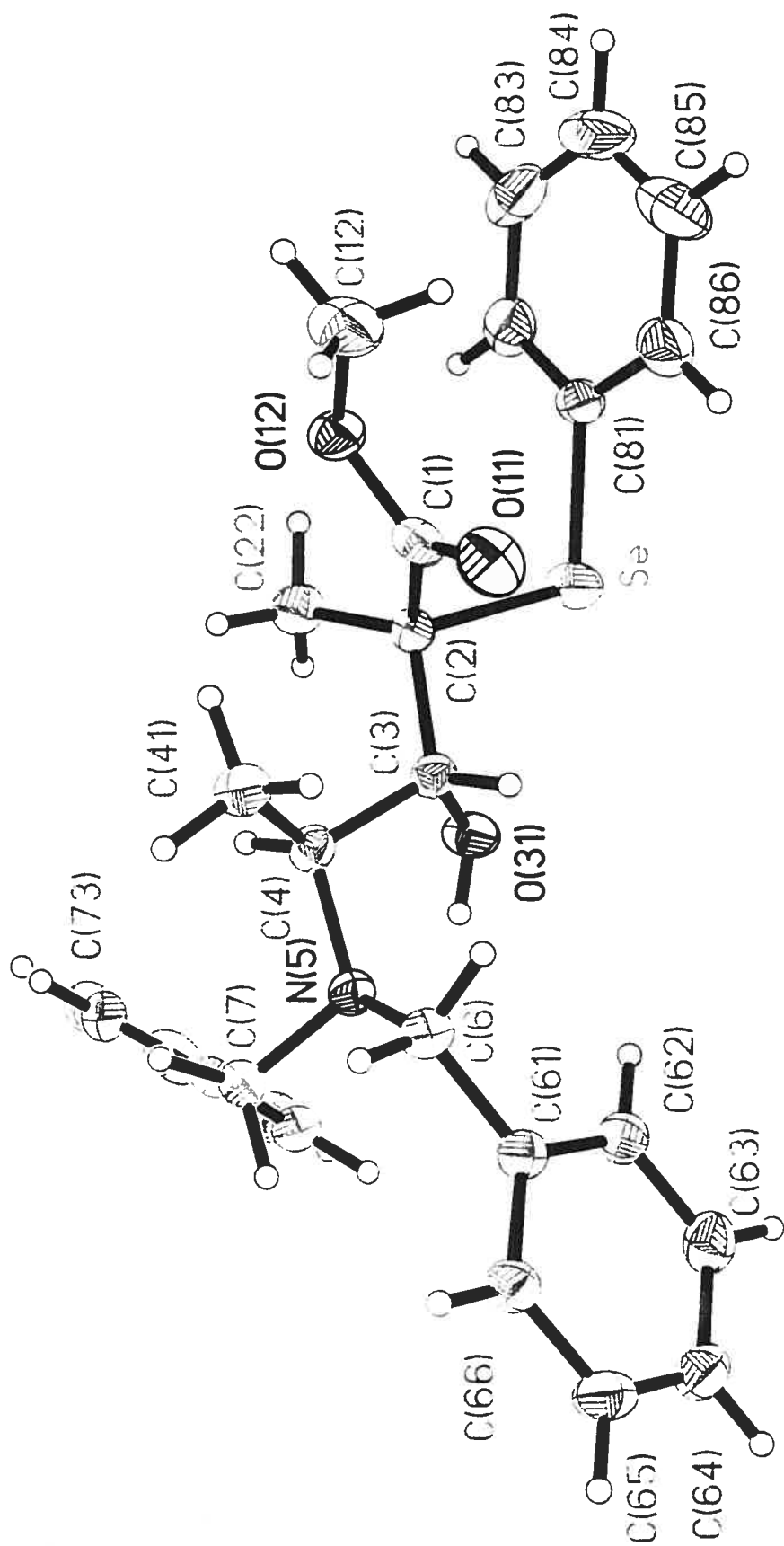
- 
- <sup>68</sup> (a) Reetz, M. T.; Kunisch, F.; Heitmann, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4721-4724. (b) Reetz, M. T.; Rivadeneira, E.; Niemeyer, C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3863-3866.
- <sup>69</sup> Kiyooka, S.-I.; Goh, K.; Nakamura, Y.; Takesue, H.; Hena, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6599-6603.
- <sup>70</sup> Beaulieu, P. L.; Wernic, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3635-3645.
- <sup>71</sup> Espelt, L.; Parella, T.; Bujons, J.; Solans, C.; Joglar, J.; Delgado, A.; Clapes, P. *Chem. Europ. J.* **2003**, *9*, 4887-4899.
- <sup>72</sup> Trifonova, A.; Andersson, P. G. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2004**, *15*, 445-452.
- <sup>73</sup> Narita, M.; Otsuka, M.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *23*, 525-528.
- <sup>74</sup> Roos, G.; Manickum, T. *Synthetic Comm.* **1991**, *21*, 2269-2274.
- <sup>75</sup> (a) Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757. (b) Gomberg, M. *Ber.* **1900**, *33*, 3150.
- <sup>76</sup> (a) Porter, N. A.; Giese, B.; Curran, D. P. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 296. (b) Liotta, D. C.; Durkin, K. A.; Soria, J. J. *Chemtracts*, **1992**, *5*, 197. (c) Miracle, G. S.; Cannizzaro, S. M.; Porter, N. A. *Chemtracts*, **1993**, *6*, 147. (d) Smadja, W. *Synlett*, **1994**, *1*. (e) Giese, B.; Damm, W.; Batra, R. *Chemtracts*, **1994**, *7*, 355. (f) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. *Stereochemistry of Radical Reactions - Concepts, Guidelines and Synthetic Applications*; VCH: New York, **1996**. (g) Renaud, P.; Gerster, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2562.
- <sup>77</sup> Renaud, P.; Sibi, M.P. *Radicals in Organic Synthesis*, Volume 2: Applications, VHC: Weinheim, **2001**.
- <sup>78</sup> Sibi, M.P.; Chen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472.
- <sup>79</sup> (a) Sibi, M. P.; Jasperse, C. P.; Ji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10779 (b) Sibi, M. P.; Deshpande, P. K.; La Loggia, A. J.; Christensen, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8961. (c) Sibi, M. P. *Aldrichimica Acta*, **1999**, *32*, 93-103.
- <sup>80</sup> Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1863.
- <sup>81</sup> Hoffmann, R.W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.
- <sup>82</sup> (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J.-F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2845. (b) Guindon, Y.; Lavallée, J.-F.; Llinas-Brunet, M.;

- Horner, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701. (c) Giese, B.; Bulliard, M.; Wetterich, F.; Zeitz, H. G.; Rancourt, J.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5885.
- <sup>83</sup> Guindon, Y.; Rancourt, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6554.
- <sup>84</sup> (a) Guindon, Y.; Yoakim, C.; Gorys, V.; Ogilvie, W. W.; Delorme, D.; Renaud, J.; Robinson, G.; Lavallée, J.-F.; Slassi, A.; Jung, G.; Rancourt, J.; Durkin, K.; Liotta, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1166-1178. (b) Guindon, Y.; Slassi, A.; Rancourt, J.; Bantle, G.; Bencheqroun, M.; Murtagh, L.; Ghiri, É.; Jung, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 288-289.
- <sup>85</sup> Guindon, Y.; Faucher, A.-M.; Bourque, É.; Caron, V.; Jung, G.; Landry, S. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9276.
- <sup>86</sup> Bouvier, J.-P.; Jung, G.; Ziping, L.; Guérin, B.; Guindon, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1391.
- <sup>87</sup> Guindon, Y.; Liu, Z.; Jung, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9289-9290.
- <sup>88</sup> Peng, Z.-H.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1379-13.
- <sup>89</sup> (a) Zampella, A.; D'Auria, M. V. *Tetrahedron : Asymmetry*, **2001**, *12*, 1543-1545. (b) Yu, W.; Zhang, Y.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1447-1450. (c) Roush, W. R.; Hertel, L.; Schnaderbeck, M. J.; Yakelis, N. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4885-4887. (d) Solsona, J. G.; Romea, P.; Urpi, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4681-4684. (e) Yakelis, N. A.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3838-3843. (f) Paterson, I.; Mackay, A. C. *Synlett*, **2004**, *8*, 1359-1362. (g) Marshall, J. A.; Mulhearn, J. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1593-1596.
- <sup>90</sup> Evans, D.A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3099-3111.
- <sup>91</sup> Paintner, F. F.; Allmendinger, L.; Bauschke, G.; Klemann, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1423-1426.
- <sup>92</sup> Tuch, A.; Sanière, M.; Le Merrer, Y.; Depezay, J.-C. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1996**, *7*, 897-906.
- <sup>93</sup> (a) Chen, B.-C.; Skoumbourdis, A. P.; Guo, P.; Bednarz, M. S.; Kocy, O. R.; Sundeen, J. E.; Vite, G. D. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 9294-9296. (b) White, B. D.; Mallen, J.; Arnold, K. A.; Fronczek, F. R.; Gandour, R. D.; Gehrig, L. M. B.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 937-947.
- <sup>94</sup> Dix, D.; Imming, P. *Arch. Pharm. (Weinheim Ger.)*, **1995**, *328*, 203-205.
- <sup>95</sup> Campagne, J.-M.; Coste, J.; Jouin, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5214-5223.

---

## **Annexe**

Rapports des études cristallographiques par diffraction des rayons-X des produits  
**80a, 110b, 111 et 153.**



Quin 25  
mlb 1

*Acta Cryst.* (2003). C59, 000–000

## Structure of Guin25

YVAN GUINDON,<sup>a</sup> THAO TRINH<sup>a</sup> AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*IRCM, 110 ouest, Avenue des Pins, Montréal, Québec, Canada H2W 1R7, and* <sup>b</sup>*Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.*

## Abstract

Here should be written a short abstract

## Comment

Here should be written the text of the article

## Experimental

Small details about the preparation of the compound.

### *Crystal data*

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>3</sub>Se

$M_r = 496.49$

Orthorhombic

$P2_12_12_1$

$a = 7.25170(10) \text{ \AA}$

$b = 14.3878(2) \text{ \AA}$

$c = 24.2920(4) \text{ \AA}$

$V = 2534.53(6) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$D_x = 1.301 \text{ Mg m}^{-3}$

$D_m$  not measured

Cu  $K\alpha$  radiation

$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

Cell parameters from 14133 reflections

$\theta = 3.57\text{--}72.75^\circ$

$\mu = 2.215 \text{ mm}^{-1}$

$T = 220(2) \text{ K}$

Block

Colourless

$0.40 \times 0.18 \times 0.18 \text{ mm}$

Crystal source: synthesized by the authors.

See text

### Data collection

Bruker AXS Smart 2K/Platform diffractometer

$\omega$  scans

Absorption correction:

multi-scan Sadabs (Sheldrick,1996)

$T_{\min} = 0.4700$ ,  $T_{\max} = 0.7500$

20573 measured reflections

4916 independent reflections

4396 reflections with

$I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.028$

$\theta_{\max} = 72.86^\circ$

$h = -8 \rightarrow 8$

$k = -17 \rightarrow 17$

$l = -29 \rightarrow 30$

239 standard reflections

every ? reflections

intensity decay: none

### Refinement

Refinement on  $F^2$

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0349$

$wR(F^2) = 0.0841$

$S = 0.994$

4916 reflections

293 parameters

H-atom parameters constrained

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0460P)^2]$

where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$

$\Delta\rho_{\max} = 0.342 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.401 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Extinction correction: none

Scattering factors from *International Tables*

for *Crystallography* (Vol. C)

Absolute structure: Flack (1983), 2041 Friedel

pairs

Flack parameter =  $-0.050(16)$

Table 1. *Selected geometric parameters* ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

Se—C81	1.931 (3)	C61—C62	1.388 (4)
Se—C2	2.024 (3)	C62—C63	1.372 (4)
C1—O11	1.188 (3)	C63—C64	1.381 (4)
C1—O12	1.339 (3)	C64—C65	1.362 (4)
C1—C2	1.516 (3)	C65—C66	1.389 (4)
C2—C22	1.524 (4)	C71—C76	1.382 (4)
C2—C3	1.537 (3)	C71—C72	1.390 (4)
C3—O31	1.419 (3)	C72—C73	1.390 (5)
C3—C4	1.529 (4)	C73—C74	1.363 (5)
C4—N5	1.488 (3)	C74—C75	1.385 (5)
C4—C41	1.527 (4)	C75—C76	1.381 (4)
N5—C7	1.462 (3)	C81—C82	1.368 (4)
N5—C6	1.464 (3)	C81—C86	1.371 (5)
C6—C61	1.509 (4)	C82—C83	1.382 (5)
C7—C71	1.506 (4)	C83—C84	1.365 (7)
O12—C12	1.459 (4)	C84—C85	1.359 (7)
C61—C66	1.381 (4)	C85—C86	1.386 (5)

C81—SE—C2	100.31 (11)	C66—C61—C6	121.7 (3)
O11—C1—O12	124.4 (3)	C62—C61—C6	120.1 (2)
O11—C1—C2	124.3 (3)	C63—C62—C61	121.0 (3)
O12—C1—C2	111.3 (2)	C62—C63—C64	120.6 (3)
C1—C2—C22	114.7 (2)	C65—C64—C63	118.9 (3)
C1—C2—C3	110.6 (2)	C64—C65—C66	121.1 (3)
C22—C2—C3	113.3 (2)	C61—C66—C65	120.3 (3)
C1—C2—SE	104.40 (18)	C76—C71—C72	119.0 (3)
C22—C2—SE	109.26 (17)	C76—C71—C7	119.6 (2)
C3—C2—SE	103.58 (17)	C72—C71—C7	121.4 (3)
O31—C3—C4	108.6 (2)	C71—C72—C73	119.9 (3)
O31—C3—C2	106.6 (2)	C74—C73—C72	120.6 (3)
C4—C3—C2	114.8 (2)	C73—C74—C75	119.9 (3)
N5—C4—C41	114.6 (2)	C76—C75—C74	119.9 (3)
N5—C4—C3	105.4 (2)	C75—C76—C71	120.8 (3)
C41—C4—C3	116.1 (2)	C82—C81—C86	120.9 (3)
C7—N5—C6	111.9 (2)	C82—C81—SE	120.7 (3)
C7—N5—C4	113.0 (2)	C86—C81—SE	118.4 (2)
C6—N5—C4	114.3 (2)	C81—C82—C83	119.5 (4)
N5—C6—C61	111.0 (2)	C84—C83—C82	120.0 (4)
N5—C7—C71	111.3 (2)	C85—C84—C83	120.2 (4)
C1—O12—C12	114.5 (3)	C84—C85—C86	120.7 (4)
C66—C61—C62	118.2 (3)	C81—C86—C85	118.7 (4)

Table 2. *Hydrogen-bonding geometry (Å, °)*

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
O31—H31 $\cdots$ N5	0.83	2.24	2.714 (3)	116.1



All non-H atoms were refined by full-matrix least-squares with anisotropic displacement parameters. The H atoms were generated geometrically (C—H 0.94 to 0.99 and O—H 0.83 Å) and were included in the refinement in the riding model approximation; their temperature factors were set to 1.5 times those of the equivalent isotropic temperature factors of the parent site (methyl and hydroxyl) and 1.2 times for others. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 2000).

Data collection: SMART (Bruker, 1999). Cell refinement: SMART (Bruker, 1999). Data reduction: SAINT (Bruker, 1999). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: UDMX (local program).

We are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Ministère de l'Éducation du Québec for financial support.

---

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: ). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

---

## References

- Bruker (1997). *SHELXTL* (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (1999*a*). SAINT Release 6.06. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (1999*b*). SMART Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
- Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* **A44**, 499–506.
- Sheldrick, G. M. (1986). *SHELXS86*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G. M. (1997*a*). *SHELXS97*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997*b*). *SHELXL97*. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (2000). *PLATON*, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig 1 *ORTEP* view of the title compound. Thermal ellipsoids are shown at 30% probability levels.

Table 1. Selected geometric parameters ( Å, °) for the title compound.

## Supplementary data

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically *via* the online contents pages at

<http://journals.iucr.org/c/journalhomepage.html>

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\Sigma_i\Sigma_j U^{ij} a^i a^j \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j.$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> <sub>eq</sub>
Se	−0.05966 (5)	0.44217 (2)	<b>0.808563</b> (14)	0.05707 (11)
C1	0.1660 (4)	0.28543 (19)	0.82468 (11)	0.0437 (6)
C2	0.1863 (4)	0.38944 (17)	0.83250 (10)	0.0356 (5)
C3	0.1962 (4)	0.41387 (18)	0.89402 (10)	0.0382 (6)
H3	0.1026	0.3769	0.9141	0.046
C4	0.3845 (4)	0.39800 (18)	0.92073 (10)	0.0386 (6)
H4	0.4724	0.4397	0.9017	0.046
N5	0.3661 (3)	0.43341 (16)	0.97804 (8)	0.0381 (5)
C6	0.2812 (4)	0.36762 (19)	1.01643 (11)	0.0433 (6)
H6A	0.3764	0.3266	1.0316	0.052
H6B	0.1917	0.3290	0.9967	0.052
C7	0.5380 (4)	0.47190 (19)	0.99979 (11)	0.0429 (6)
H7A	0.6392	0.4285	0.9925	0.051
H7B	0.5271	0.4794	1.0398	0.051
O11	0.0853 (4)	0.23568 (14)	0.85540 (10)	0.0660 (6)
O12	0.2494 (3)	0.25700 (14)	0.77846 (9)	0.0556 (5)
C12	0.2187 (6)	0.1595 (2)	0.76485 (18)	0.0817 (12)
H12A	0.2660	0.1206	0.7943	0.123
H12B	0.2820	0.1446	0.7308	0.123
H12C	0.0876	0.1484	0.7604	0.123
C22	0.3395 (4)	0.4340 (2)	0.79862 (11)	0.0505 (7)
H22A	0.4565	0.4053	0.8079	0.076
H22B	0.3450	1/2	0.8066	0.076
H22C	0.3145	0.4250	0.7598	0.076
O31	0.1507 (3)	0.50947 (14)	0.89857 (8)	0.0532 (5)
H31	0.1876	0.5297	0.9286	0.080
C41	0.4629 (5)	0.29978 (19)	0.91624 (11)	0.0499 (7)
H41A	0.5785	0.2963	0.9362	0.075
H41B	0.4840	0.2848	0.8778	0.075
H41C	0.3759	0.2558	0.9318	0.075
C61	0.1854 (4)	0.41797 (17)	1.06280 (10)	0.0393 (6)
C62	0.0411 (4)	0.4785 (2)	1.05161 (11)	0.0500 (7)
H62	0.0050	0.4886	1.0149	0.060
C63	−0.0495 (5)	0.5238 (2)	1.09330 (13)	0.0569 (8)
H63	−0.1471	0.5644	1.0849	0.068
C64	0.0015 (4)	0.5103 (2)	1.14749 (13)	0.0547 (8)
H64	−0.0596	0.5419	1.1760	0.066
C65	0.1419 (5)	0.4504 (2)	1.15894 (11)	0.0568 (8)
H65	0.1761	0.4401	1.1958	0.068
C66	0.2352 (4)	0.4045 (2)	1.11709 (11)	0.0467 (7)
H66	0.3327	0.3640	1.1258	0.056
C71	0.5815 (4)	0.5644 (2)	0.97395 (10)	0.0405 (5)
C72	0.7208 (4)	0.5737 (2)	0.93505 (12)	0.0504 (7)
H72	0.7956	0.5225	0.9261	0.060
C73	0.7493 (5)	0.6588 (3)	0.90932 (14)	0.0622 (9)
H73	0.8413	0.6644	0.8823	0.075
C74	0.6451 (5)	0.7342 (2)	0.92294 (14)	0.0651 (9)
H74	0.6660	0.7916	0.9055	0.078
C75	0.5084 (5)	0.7261 (2)	0.96246 (14)	0.0608 (9)
H75	0.4369	0.7781	0.9721	0.073
C76	0.4773 (4)	0.6415 (2)	0.98763 (12)	0.0498 (7)

H76	0.3842	0.6362	1.0144	0.060
C81	−0.1114 (4)	0.3639 (2)	0.74588 (11)	0.0455 (7)
C82	−0.0426 (5)	0.3853 (3)	0.69501 (13)	0.0637 (8)
H82	0.0316	0.4383	0.6902	0.076
C83	−0.0831 (6)	0.3285 (4)	0.65072 (15)	0.0913 (15)
H83	−0.0337	0.3419	0.6158	0.110
C84	−0.1947 (7)	0.2530 (4)	0.6577 (2)	0.0990 (19)
H84	−0.2226	0.2146	0.6275	0.119
C85	−0.2657 (6)	0.2333 (3)	0.7081 (2)	0.0917 (15)
H85	−0.3438	0.1817	0.7124	0.110
C86	−0.2242 (5)	0.2884 (2)	0.75323 (15)	0.0637 (9)
H86	−0.2724	0.2743	0.7882	0.076

Table S2. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

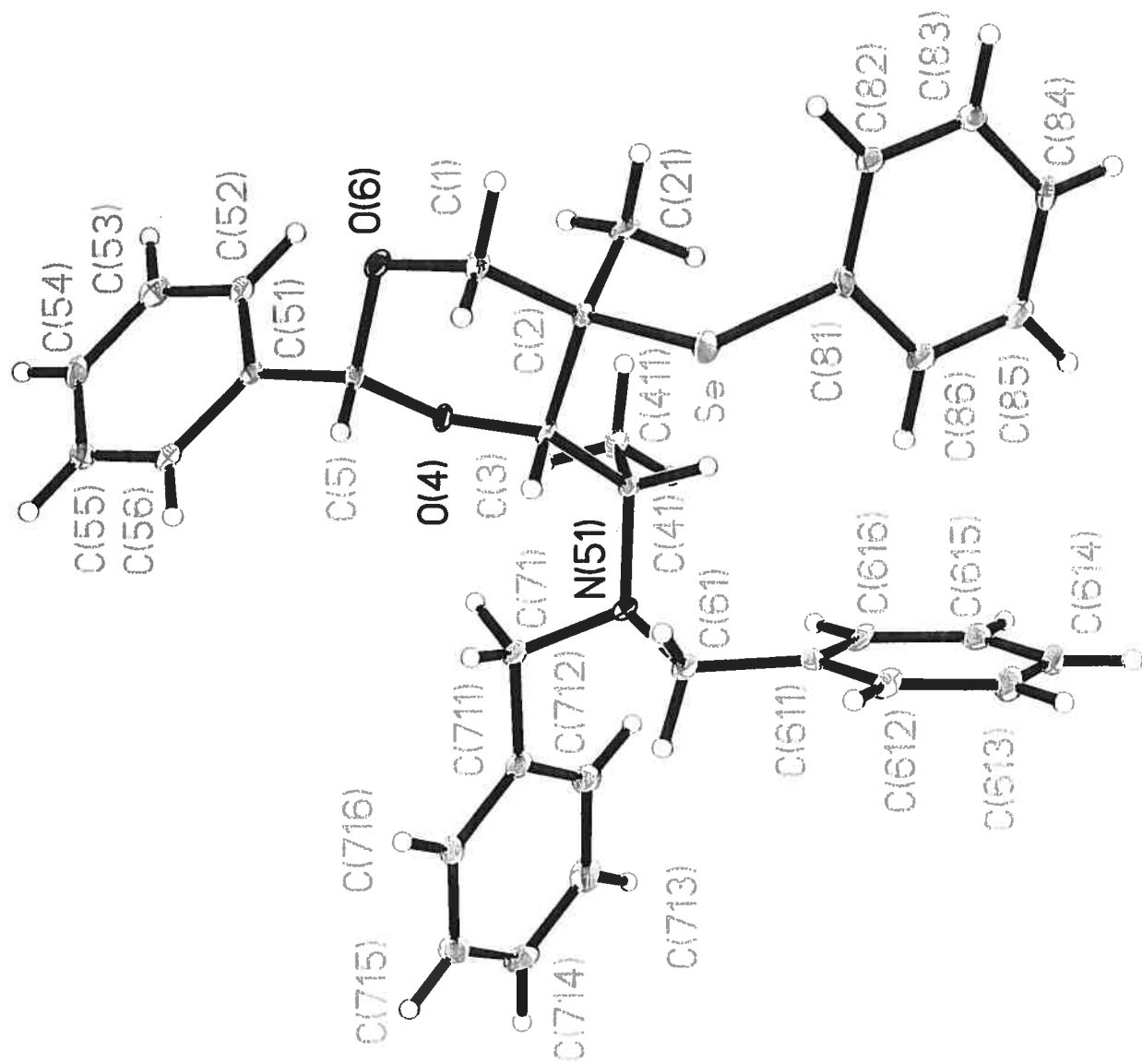
	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
Se	0.05890 (19)	0.05715 (18)	0.05515 (17)	0.02151 (16)	−0.01825 (17)	−0.01445 (16)
C1	0.0429 (15)	0.0382 (14)	0.0500 (15)	0.0014 (11)	−0.0134 (13)	−0.0028 (12)
C2	0.0372 (13)	0.0305 (13)	0.0391 (13)	0.0042 (10)	−0.0028 (12)	0.0004 (10)
C3	0.0392 (13)	0.0398 (14)	0.0355 (12)	0.0047 (10)	0.0000 (12)	−0.0003 (10)
C4	0.0398 (14)	0.0392 (14)	0.0369 (13)	0.0049 (11)	0.0023 (12)	0.0016 (10)
N5	0.0399 (11)	0.0414 (12)	0.0329 (10)	0.0002 (10)	0.0009 (9)	0.0012 (9)
C6	0.0516 (17)	0.0376 (14)	0.0408 (14)	−0.0022 (12)	0.0017 (13)	0.0021 (11)
C7	0.0373 (15)	0.0516 (16)	0.0397 (13)	0.0002 (12)	−0.0024 (13)	−0.0010 (11)
O11	0.0703 (16)	0.0485 (12)	0.0790 (15)	−0.0165 (12)	−0.0027 (14)	0.0098 (11)
O12	0.0588 (13)	0.0468 (12)	0.0611 (12)	0.0125 (10)	−0.0058 (11)	−0.0166 (10)
C12	0.091 (3)	0.047 (2)	0.107 (3)	0.0162 (19)	−0.023 (3)	−0.032 (2)
C22	0.0579 (17)	0.0513 (16)	0.0423 (14)	−0.0056 (14)	0.0039 (13)	0.0085 (13)
O31	0.0574 (13)	0.0496 (12)	0.0527 (12)	0.0194 (10)	−0.0158 (11)	−0.0144 (9)
C41	0.0557 (17)	0.0488 (16)	0.0452 (14)	0.0166 (14)	−0.0067 (15)	−0.0020 (12)
C61	0.0436 (14)	0.0367 (14)	0.0378 (12)	−0.0063 (11)	0.0021 (12)	0.0040 (10)
C62	0.0442 (16)	0.0642 (18)	0.0418 (13)	0.0039 (14)	−0.0020 (14)	0.0059 (12)
C63	0.0462 (16)	0.0595 (18)	0.0649 (18)	0.0118 (15)	0.0033 (17)	0.0050 (14)
C64	0.0542 (19)	0.0569 (18)	0.0530 (17)	−0.0011 (14)	0.0103 (15)	−0.0077 (14)
C65	0.068 (2)	0.064 (2)	0.0388 (14)	−0.0043 (18)	−0.0019 (14)	−0.0025 (14)
C66	0.0487 (16)	0.0489 (16)	0.0425 (14)	0.0031 (13)	−0.0047 (14)	0.0048 (12)
C71	0.0362 (13)	0.0481 (14)	0.0373 (11)	−0.0030 (13)	−0.0067 (11)	−0.0062 (11)
C72	0.0387 (14)	0.060 (2)	0.0524 (15)	−0.0047 (13)	0.0043 (13)	−0.0047 (14)
C73	0.0511 (19)	0.080 (3)	0.0550 (18)	−0.0229 (18)	0.0031 (16)	0.0031 (17)
C74	0.070 (2)	0.055 (2)	0.070 (2)	−0.0218 (17)	−0.014 (2)	0.0121 (17)
C75	0.070 (2)	0.0469 (17)	0.0651 (19)	0.0021 (15)	−0.0105 (17)	−0.0057 (14)
C76	0.0502 (19)	0.0545 (17)	0.0446 (14)	0.0020 (14)	0.0006 (14)	−0.0074 (12)
C81	0.0407 (16)	0.0534 (16)	0.0423 (14)	0.0132 (12)	−0.0105 (13)	−0.0070 (12)
C82	0.0502 (17)	0.090 (2)	0.0512 (16)	0.0122 (17)	−0.0050 (19)	0.0076 (16)
C83	0.069 (3)	0.158 (4)	0.0471 (19)	0.053 (3)	−0.007 (2)	−0.017 (2)
C84	0.085 (3)	0.118 (4)	0.094 (3)	0.048 (3)	−0.047 (3)	−0.057 (3)
C85	0.077 (3)	0.072 (3)	0.126 (4)	0.007 (2)	−0.042 (3)	−0.031 (3)
C86	0.0522 (19)	0.067 (2)	0.072 (2)	0.0041 (16)	−0.0072 (18)	−0.0061 (17)

Table S3. Geometric parameters ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

Se—C81	1.931 (3)	C61—C62	1.388 (4)
Se—C2	2.024 (3)	C62—C63	1.372 (4)
C1—O11	1.188 (3)	C62—H62	0.94
C1—O12	1.339 (3)	C63—C64	1.381 (4)
C1—C2	1.516 (3)	C63—H63	0.94
C2—C22	1.524 (4)	C64—C65	1.362 (4)
C2—C3	1.537 (3)	C64—H64	0.94
C3—O31	1.419 (3)	C65—C66	1.389 (4)
C3—C4	1.529 (4)	C65—H65	0.94
C3—H3	0.99	C66—H66	0.94
C4—N5	1.488 (3)	C71—C76	1.382 (4)
C4—C41	1.527 (4)	C71—C72	1.390 (4)
C4—H4	0.99	C72—C73	1.390 (5)
N5—C7	1.462 (3)	C72—H72	0.94
N5—C6	1.464 (3)	C73—C74	1.363 (5)
C6—C61	1.509 (4)	C73—H73	0.94
C6—H6a	0.98	C74—C75	1.385 (5)
C6—H6b	0.98	C74—H74	0.94
C7—C71	1.506 (4)	C75—C76	1.381 (4)
C7—H7a	0.98	C75—H75	0.94
C7—H7b	0.98	C76—H76	0.94
O12—C12	1.459 (4)	C81—C82	1.368 (4)
C12—H12a	0.97	C81—C86	1.371 (5)
C12—H12b	0.97	C82—C83	1.382 (5)
C12—H12c	0.97	C82—H82	0.94
C22—H22a	0.97	C83—C84	1.365 (7)
C22—H22b	0.97	C83—H83	0.94
C22—H22c	0.97	C84—C85	1.359 (7)
O31—H31	0.83	C84—H84	0.94
C41—H41a	0.97	C85—C86	1.386 (5)
C41—H41b	0.97	C85—H85	0.94
C41—H41c	0.97	C86—H86	0.94
C61—C66	1.381 (4)		

C81—SE—C2	100.31 (11)	H41B—C41—H41C	109.5
O11—C1—O12	124.4 (3)	C66—C61—C62	118.2 (3)
O11—C1—C2	124.3 (3)	C66—C61—C6	121.7 (3)
O12—C1—C2	111.3 (2)	C62—C61—C6	120.1 (2)
C1—C2—C22	114.7 (2)	C63—C62—C61	121.0 (3)
C1—C2—C3	110.6 (2)	C63—C62—H62	119.5
C22—C2—C3	113.3 (2)	C61—C62—H62	119.5
C1—C2—SE	104.40 (18)	C62—C63—C64	120.6 (3)
C22—C2—SE	109.26 (17)	C62—C63—H63	119.7
C3—C2—SE	103.58 (17)	C64—C63—H63	119.7
O31—C3—C4	108.6 (2)	C65—C64—C63	118.9 (3)
O31—C3—C2	106.6 (2)	C65—C64—H64	120.5
C4—C3—C2	114.8 (2)	C63—C64—H64	120.5
O31—C3—H3	108.9	C64—C65—C66	121.1 (3)
C4—C3—H3	108.9	C64—C65—H65	119.5
C2—C3—H3	108.9	C66—C65—H65	119.5
N5—C4—C41	114.6 (2)	C61—C66—C65	120.3 (3)
N5—C4—C3	105.4 (2)	C61—C66—H66	119.9
C41—C4—C3	116.1 (2)	C65—C66—H66	119.9
N5—C4—H4	106.7	C76—C71—C72	119.0 (3)
C41—C4—H4	106.7	C76—C71—C7	119.6 (2)
C3—C4—H4	106.7	C72—C71—C7	121.4 (3)
C7—N5—C6	111.9 (2)	C71—C72—C73	119.9 (3)
C7—N5—C4	113.0 (2)	C71—C72—H72	120.1
C6—N5—C4	114.3 (2)	C73—C72—H72	120.1
N5—C6—C61	111.0 (2)	C74—C73—C72	120.6 (3)
N5—C6—H6A	109.4	C74—C73—H73	119.7
C61—C6—H6A	109.4	C72—C73—H73	119.7
N5—C6—H6B	109.4	C73—C74—C75	119.9 (3)
C61—C6—H6B	109.4	C73—C74—H74	120.1
H6A—C6—H6B	108	C75—C74—H74	120.1
N5—C7—C71	111.3 (2)	C76—C75—C74	119.9 (3)
N5—C7—H7A	109.4	C76—C75—H75	120.1
C71—C7—H7A	109.4	C74—C75—H75	120.1
N5—C7—H7B	109.4	C75—C76—C71	120.8 (3)
C71—C7—H7B	109.4	C75—C76—H76	119.6
H7A—C7—H7B	108	C71—C76—H76	119.6
C1—O12—C12	114.5 (3)	C82—C81—C86	120.9 (3)
O12—C12—H12A	109.5	C82—C81—SE	120.7 (3)
O12—C12—H12B	109.5	C86—C81—SE	118.4 (2)
H12A—C12—H12B	109.5	C81—C82—C83	119.5 (4)
O12—C12—H12C	109.5	C81—C82—H82	120.3
H12A—C12—H12C	109.5	C83—C82—H82	120.3
H12B—C12—H12C	109.5	C84—C83—C82	120.0 (4)
C2—C22—H22A	109.5	C84—C83—H83	120
C2—C22—H22B	109.5	C82—C83—H83	120
H22A—C22—H22B	109.5	C85—C84—C83	120.2 (4)
C2—C22—H22C	109.5	C85—C84—H84	119.9
H22A—C22—H22C	109.5	C83—C84—H84	119.9
H22B—C22—H22C	109.5	C84—C85—C86	120.7 (4)
C3—O31—H31	109.5	C84—C85—H85	119.6
C4—C41—H41A	109.5	C86—C85—H85	119.6
C4—C41—H41B	109.5	C81—C86—C85	118.7 (4)
H41A—C41—H41B	109.5	C81—C86—H86	120.7
C4—C41—H41C	109.5	C85—C86—H86	120.7
H41A—C41—H41C	109.5		

O11—C1—C2—C22	162.6 (3)	N5—C6—C61—C62	60.8 (3)
O12—C1—C2—C22	-18.0 (3)	C66—C61—C62—C63	0.1 (4)
O11—C1—C2—C3	33.0 (4)	C6—C61—C62—C63	179.0 (3)
O12—C1—C2—C3	-147.6 (2)	C61—C62—C63—C64	0.2 (5)
O11—C1—C2—SE	-77.9 (3)	C62—C63—C64—C65	-0.8 (5)
O12—C1—C2—SE	101.6 (2)	C63—C64—C65—C66	1.0 (5)
C81—SE—C2—C1	-39.2 (2)	C62—C61—C66—C65	0.2 (4)
C81—SE—C2—C22	83.9 (2)	C6—C61—C66—C65	-178.7 (3)
C81—SE—C2—C3	-155.07 (17)	C64—C65—C66—C61	-0.8 (5)
C1—C2—C3—O31	-160.2 (2)	N5—C7—C71—C76	71.7 (3)
C22—C2—C3—O31	69.4 (3)	N5—C7—C71—C72	-106.1 (3)
SE—C2—C3—O31	-48.8 (2)	C76—C71—C72—C73	-2.1 (4)
C1—C2—C3—C4	79.4 (3)	C7—C71—C72—C73	175.7 (3)
C22—C2—C3—C4	-51.0 (3)	C71—C72—C73—C74	1.8 (5)
SE—C2—C3—C4	-169.20 (18)	C72—C73—C74—C75	-0.5 (5)
O31—C3—C4—N5	56.0 (3)	C73—C74—C75—C76	-0.5 (5)
C2—C3—C4—N5	175.3 (2)	C74—C75—C76—C71	0.1 (5)
O31—C3—C4—C41	-175.9 (2)	C72—C71—C76—C75	1.2 (4)
C2—C3—C4—C41	-56.6 (3)	C7—C71—C76—C75	-176.7 (3)
C41—C4—N5—C7	82.8 (3)	C2—SE—C81—C82	-85.4 (2)
C3—C4—N5—C7	-148.2 (2)	C2—SE—C81—C86	97.1 (2)
C41—C4—N5—C6	-46.7 (3)	C86—C81—C82—C83	-1.9 (5)
C3—C4—N5—C6	82.3 (3)	SE—C81—C82—C83	-179.4 (3)
C7—N5—C6—C61	77.1 (3)	C81—C82—C83—C84	1.7 (6)
C4—N5—C6—C61	-152.7 (2)	C82—C83—C84—C85	-0.3 (6)
C6—N5—C7—C71	-156.0 (2)	C83—C84—C85—C86	-0.9 (7)
C4—N5—C7—C71	73.2 (3)	C82—C81—C86—C85	0.8 (5)
O11—C1—O12—C12	5.9 (4)	SE—C81—C86—C85	178.4 (3)
C2—C1—O12—C12	-173.5 (3)	C84—C85—C86—C81	0.6 (6)
N5—C6—C61—C66	-120.3 (3)		



23 Nov 2004

*Acta Cryst.* (2004). C60, 000–000**Structure of Guin30**YVAN GUINDON,<sup>a</sup> THAO TRINH<sup>a</sup> AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*IRCM, 110 ouest, Avenue des Pins, Montréal, Québec, Canada H2W 1R7, and* <sup>b</sup>*Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.*

**Abstract**

Here should be written a short abstract

**Comment**

Here should be written the text of the article

**Experimental**

Small details about the preparation of the compound.

*Crystal data* $C_{33}H_{35}NO_2Se$  $M_r = 556.58$ 

Monoclinic

 $P2_1$  $a = 13.8917(2) \text{ \AA}$  $b = 6.08860(10) \text{ \AA}$  $c = 16.5223(3) \text{ \AA}$  $\beta = 99.6810(10)^\circ$  $V = 1377.57(4) \text{ \AA}^3$  $Z = 2$  $D_x = 1.342 \text{ Mg m}^{-3}$  $D_m$  not measuredCu  $K\alpha$  radiation $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ 

Cell parameters from 4247 reflections

 $\theta = 2.71\text{--}72.52^\circ$  $\mu = 2.072 \text{ mm}^{-1}$  $T = 100(2) \text{ K}$ 

Needle-like

Colourless

 $0.42 \times 0.09 \times 0.08 \text{ mm}$ 

Crystal source: synthesized by the authors.

See text



*Data collection*

Bruker AXS Smart 2K/Platform diffractometer

$\omega$  scans

Absorption correction:

multi-scan Sadabs (Sheldrick,1996)

$T_{\min} = 0.6300$ ,  $T_{\max} = 0.8800$

10725 measured reflections

4444 independent reflections

3949 reflections with

$I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.031$

$\theta_{\max} = 72.81^\circ$

$h = -16 \rightarrow 17$

$k = -7 \rightarrow 6$

$l = -20 \rightarrow 20$

144 standard reflections

every ? reflections

intensity decay: none

*Refinement*

Refinement on  $F^2$

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0442$

$wR(F^2) = 0.1105$

$S = 0.995$

4444 reflections

336 parameters

H-atom parameters constrained

$w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0733P)^2]$

where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$

$\Delta\rho_{\max} = 0.586 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

$\Delta\rho_{\min} = -0.470 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Extinction correction: none

Scattering factors from *International Tables for Crystallography* (Vol. C)

Absolute structure: Flack H D (1983), 1412

Friedel Pairs

Flack parameter =  $-0.03(2)$

Table 1. *Selected geometric parameters ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )*

C1—O6	1.437 (4)	C55—C56	1.388 (6)
C1—C2	1.547 (6)	Se—C81	1.921 (5)
C2—C21	1.500 (6)	C81—C82	1.385 (6)
C2—C3	1.544 (5)	C81—C86	1.407 (6)
C2—Se	2.003 (4)	C82—C83	1.383 (6)
C3—O4	1.446 (4)	C83—C84	1.399 (6)
C3—C41	1.545 (5)	C84—C85	1.395 (6)
O4—C5	1.407 (5)	C85—C86	1.383 (8)
C5—O6	1.405 (4)	C611—C616	1.374 (7)
C5—C51	1.509 (5)	C611—C612	1.397 (6)
C41—N51	1.479 (5)	C612—C613	1.392 (6)
C41—C411	1.523 (6)	C613—C614	1.375 (9)
N51—C61	1.457 (5)	C614—C615	1.394 (7)
N51—C71	1.462 (5)	C615—C616	1.392 (6)
C61—C611	1.526 (6)	C711—C716	1.380 (6)
C71—C711	1.520 (5)	C711—C712	1.384 (6)
C51—C56	1.387 (7)	C712—C713	1.395 (6)
C51—C52	1.389 (7)	C713—C714	1.386 (8)
C52—C53	1.383 (6)	C714—C715	1.387 (7)
C53—C54	1.377 (6)	C715—C716	1.399 (6)
C54—C55	1.386 (6)		

O6—C1—C2	111.1 (4)	C53—C54—C55	119.1 (4)
C21—C2—C3	115.6 (3)	C54—C55—C56	120.5 (4)
C21—C2—C1	110.9 (4)	C51—C56—C55	120.1 (4)
C3—C2—C1	107.0 (3)	C81—SE—C2	102.04 (17)
C21—C2—SE	112.6 (3)	C82—C81—C86	119.9 (4)
C3—C2—SE	107.7 (3)	C82—C81—SE	120.6 (3)
C1—C2—SE	102.0 (3)	C86—C81—SE	119.4 (3)
O4—C3—C2	109.3 (3)	C83—C82—C81	120.6 (4)
O4—C3—C41	106.5 (3)	C82—C83—C84	120.1 (4)
C2—C3—C41	116.8 (3)	C85—C84—C83	119.2 (4)
C5—O4—C3	111.3 (3)	C86—C85—C84	121.0 (4)
O6—C5—O4	111.3 (4)	C85—C86—C81	119.2 (4)
O6—C5—C51	109.3 (3)	C616—C611—C612	118.9 (4)
O4—C5—C51	107.4 (3)	C616—C611—C61	123.1 (4)
C5—O6—C1	109.6 (3)	C612—C611—C61	117.9 (5)
N51—C41—C411	108.6 (3)	C613—C612—C611	120.2 (5)
N51—C41—C3	114.3 (3)	C614—C613—C612	120.7 (5)
C411—C41—C3	113.9 (3)	C613—C614—C615	119.2 (4)
C61—N51—C71	112.8 (3)	C616—C615—C614	119.9 (5)
C61—N51—C41	113.7 (3)	C611—C616—C615	121.1 (4)
C71—N51—C41	114.1 (3)	C716—C711—C712	119.5 (4)
N51—C61—C611	113.0 (4)	C716—C711—C71	121.0 (4)
N51—C71—C711	112.1 (3)	C712—C711—C71	119.5 (4)
C56—C51—C52	119.3 (4)	C711—C712—C713	119.6 (5)
C56—C51—C5	120.3 (5)	C714—C713—C712	121.1 (5)
C52—C51—C5	120.3 (4)	C713—C714—C715	119.1 (4)
C53—C52—C51	120.0 (4)	C714—C715—C716	119.6 (5)
C54—C53—C52	121.0 (4)	C711—C716—C715	121.0 (5)

All non-H atoms were refined by full-matrix least-squares with anisotropic displacement parameters. The H atoms were generated geometrically (C—H 0.95 to 1.00 Å) and were included in the refinement in the riding model approximation; their temperature factors were set to 1.5 times those of the equivalent isotropic temperature factors of the parent site (methyl) and 1.2 times for others. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 2000).

Data collection: SMART (Bruker, 1999). Cell refinement: SMART (Bruker, 1999). Data reduction: SAINT (Bruker, 1999). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: UDMX (local program).

We are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Ministère de l'Éducation du Québec for financial support.

---

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PREVIEW). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

---

## References

- Bruker (1997). *SHELXTL* (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (1999*a*). SAINT Release 6.06. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (1999*b*). SMART Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
- Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* **A44**, 499–506.
- Sheldrick, G. M. (1986). *SHELXS86*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G. M. (1997*a*). *SHELXS97*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997*b*). *SHELXL97*. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (2000). *PLATON*, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig 1 *ORTEP* view of the title compound. Thermal ellipsoids are shown at 30% probability levels.

Table 1. Selected geometric parameters (Å, °) for the title compound.

## Supplementary data

The tables of data shown below are not normally printed in *Acta Cryst. Section C* but the data will be available electronically *via* the online contents pages at

<http://journals.iucr.org/c/journalhomepage.html>

Table S1. Fractional atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\Sigma_i\Sigma_j U^{ij} a^i a^j \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j.$$

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>U</i> <sub>eq</sub>
C1	0.4103 (2)	0.8317 (11)	0.9456 (2)	0.0182 (8)
H1A	0.3955	0.9907	0.9412	0.022
H1B	0.4016	0.7821	1.0009	0.022
C2	0.3386 (3)	0.7057 (7)	0.8799 (2)	0.0136 (8)
C3	0.3621 (3)	0.7736 (7)	0.7954 (2)	0.0124 (9)
H3	0.3475	0.9338	0.7876	0.015
O4	0.4652 (2)	0.7421 (5)	0.79479 (17)	0.0156 (6)
C5	0.5224 (3)	0.8664 (9)	0.8568 (2)	0.0156 (9)
H5	0.5043	1.0251	0.8498	0.019
O6	0.50972 (19)	0.7957 (5)	0.93521 (16)	0.0198 (8)
C41	0.3073 (3)	0.6502 (7)	0.7197 (2)	0.0133 (8)
H41	0.2416	0.6117	0.7327	0.016
N51	0.2895 (2)	0.7825 (5)	0.6436 (2)	0.0161 (9)
C61	0.2094 (3)	0.9383 (7)	0.6404 (3)	0.0172 (9)
H61A	0.2126	1.0454	0.5959	0.021
H61B	0.2173	1.0203	0.6929	0.021
C71	0.3775 (3)	0.8820 (7)	0.6218 (2)	0.0173 (11)
H71A	0.4330	0.7792	0.6361	0.021
H71B	0.3932	1.0177	0.6544	0.021
C21	0.3419 (3)	0.4638 (7)	0.8974 (2)	0.0186 (9)
H21A	0.4054	0.4049	0.8897	0.028
H21B	0.2899	0.3900	0.8597	0.028
H21C	0.3324	0.4385	0.9541	0.028
C51	0.6278 (2)	0.8362 (11)	0.84752 (19)	0.0166 (7)
C52	0.6764 (3)	0.6418 (8)	0.8722 (3)	0.0200 (9)
H52	0.6443	0.5302	0.8978	0.024
C53	0.7713 (3)	0.6106 (8)	0.8596 (3)	0.0226 (10)
H53	0.8041	0.4773	0.8768	0.027
C54	0.8191 (3)	0.7699 (8)	0.8224 (3)	0.0216 (11)
H54	0.8841	0.7466	0.8134	0.026
C55	0.7711 (3)	0.9646 (8)	0.7982 (3)	0.0236 (10)
H55	0.8035	1.0757	0.7727	0.028
C56	0.6760 (3)	0.9986 (8)	0.8110 (3)	0.0204 (9)
H56	0.6438	1.1331	0.7947	0.025
Se	0.21020 (3)	0.84082 (9)	0.89160 (2)	0.01872 (12)
C81	0.1275 (3)	0.5874 (8)	0.8899 (3)	0.0173 (9)
C82	0.1258 (3)	0.4666 (8)	0.9607 (3)	0.0209 (10)
H82	0.1678	0.5061	1.0100	0.025
C83	0.0636 (3)	0.2891 (8)	0.9601 (3)	0.0225 (12)
H83	0.0629	0.2074	1.0090	0.027
C84	0.0016 (3)	0.2298 (8)	0.8877 (3)	0.0209 (9)
H84	−0.0415	0.1086	0.8871	0.025
C85	0.0041 (3)	0.3507 (11)	0.8164 (2)	0.0216 (8)
H85	−0.0374	0.3101	0.7669	0.026
C86	0.0659 (3)	0.5287 (8)	0.8165 (3)	0.0212 (10)
H86	0.0668	0.6105	0.7677	0.025
C411	0.3551 (3)	0.4346 (7)	0.7018 (3)	0.0188 (9)
H41A	0.4196	0.4644	0.6876	0.028
H41B	0.3142	0.3604	0.6557	0.028
H41C	0.3623	0.3402	0.7504	0.028
C611	0.1093 (3)	0.8281 (11)	0.6258 (2)	0.0156 (8)

C612	0.0301 (3)	0.9466 (8)	0.6451 (3)	0.0224 (10)
H612	0.0402	1.0875	0.6697	0.027
C613	-0.0636 (3)	0.8587 (13)	0.6283 (2)	0.0280 (11)
H613	-0.1172	0.9410	0.6411	0.034
C614	-0.0795 (3)	0.6539 (9)	0.5935 (3)	0.0273 (11)
H614	-0.1435	0.5941	0.5826	0.033
C615	-0.0005 (3)	0.5350 (8)	0.5745 (3)	0.0240 (10)
H615	-0.0105	0.3930	0.5507	0.029
C616	0.0930 (3)	0.6244 (8)	0.5904 (3)	0.0201 (9)
H616	0.1463	0.5432	0.5766	0.024
C711	0.3654 (3)	0.9376 (8)	0.5310 (3)	0.0186 (9)
C712	0.3275 (3)	0.7817 (7)	0.4734 (3)	0.0224 (12)
H712	0.3055	0.6443	0.4906	0.027
C713	0.3217 (3)	0.8274 (12)	0.3900 (2)	0.0299 (10)
H713	0.2972	0.7186	0.3507	0.036
C714	0.3512 (3)	1.0286 (10)	0.3636 (3)	0.0286 (11)
H714	0.3466	1.0583	0.3066	0.034
C715	0.3875 (3)	1.1861 (9)	0.4213 (3)	0.0266 (11)
H715	0.4071	1.3257	0.4042	0.032
C716	0.3951 (3)	1.1382 (8)	0.5050 (3)	0.0203 (10)
H716	0.4211	1.2453	0.5445	0.024

Table S2. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2$ )

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{12}$	$U_{13}$	$U_{23}$
C1	0.0142 (17)	0.030 (2)	0.0116 (16)	-0.002 (3)	0.0042 (13)	-0.005 (2)
C2	0.0074 (18)	0.017 (2)	0.0159 (19)	0.0026 (15)	0.0007 (15)	-0.0022 (16)
C3	0.0085 (17)	0.016 (2)	0.0113 (18)	0.0004 (13)	-0.0025 (14)	-0.0016 (14)
O4	0.0103 (14)	0.0226 (16)	0.0131 (14)	-0.0046 (12)	-0.0003 (11)	-0.0020 (12)
C5	0.0154 (18)	0.019 (3)	0.0115 (16)	-0.0063 (19)	0.0000 (13)	-0.0001 (18)
O6	0.0125 (13)	0.036 (3)	0.0100 (12)	-0.0029 (12)	0.0000 (10)	-0.0008 (12)
C41	0.0103 (19)	0.019 (2)	0.0097 (18)	-0.0021 (16)	0.0002 (15)	-0.0001 (16)
N51	0.0134 (17)	0.021 (3)	0.0122 (16)	0.0000 (12)	-0.0030 (12)	0.0026 (12)
C61	0.016 (2)	0.018 (2)	0.015 (2)	0.0012 (17)	-0.0020 (16)	0.0012 (16)
C71	0.0149 (19)	0.023 (3)	0.0131 (18)	-0.0004 (16)	0.0005 (14)	0.0005 (16)
C21	0.019 (2)	0.024 (3)	0.0109 (19)	0.0021 (18)	-0.0020 (16)	0.0033 (16)
C51	0.0158 (17)	0.024 (2)	0.0078 (14)	-0.008 (3)	-0.0034 (12)	-0.001 (2)
C52	0.017 (2)	0.025 (3)	0.017 (2)	-0.0028 (18)	-0.0007 (16)	0.0009 (17)
C53	0.022 (2)	0.024 (3)	0.021 (2)	0.0042 (19)	-0.0001 (18)	-0.0024 (18)
C54	0.011 (2)	0.035 (3)	0.019 (2)	-0.0023 (17)	0.0023 (17)	-0.0037 (17)
C55	0.021 (2)	0.033 (3)	0.017 (2)	-0.010 (2)	0.0003 (18)	0.0029 (19)
C56	0.016 (2)	0.026 (3)	0.017 (2)	-0.0006 (18)	-0.0045 (16)	0.0012 (18)
Sc	0.01359 (19)	0.0216 (2)	0.0211 (2)	0.0014 (2)	0.00330 (14)	-0.0013 (2)
C81	0.010 (2)	0.021 (2)	0.022 (2)	-0.0006 (16)	0.0057 (16)	0.0016 (17)
C82	0.016 (2)	0.032 (3)	0.013 (2)	-0.0008 (18)	0.0008 (16)	0.0018 (18)
C83	0.018 (2)	0.032 (4)	0.018 (2)	0.0017 (18)	0.0049 (16)	0.0053 (17)
C84	0.0076 (19)	0.025 (2)	0.029 (2)	0.0005 (17)	0.0019 (17)	-0.003 (2)
C85	0.0157 (17)	0.030 (2)	0.0176 (17)	0.005 (3)	-0.0001 (14)	-0.003 (3)
C86	0.016 (2)	0.032 (3)	0.016 (2)	0.0016 (19)	0.0010 (17)	0.0025 (18)
C411	0.018 (2)	0.020 (2)	0.017 (2)	-0.0002 (17)	0.0003 (16)	-0.0035 (17)
C611	0.0158 (17)	0.020 (2)	0.0104 (15)	-0.003 (2)	0.0002 (12)	0.003 (2)
C612	0.019 (2)	0.029 (3)	0.018 (2)	0.0048 (19)	0.0005 (17)	0.0000 (18)
C613	0.0155 (19)	0.049 (3)	0.0210 (19)	0.005 (3)	0.0062 (15)	0.003 (3)
C614	0.016 (2)	0.045 (3)	0.018 (2)	-0.007 (2)	-0.0016 (18)	0.008 (2)
C615	0.027 (3)	0.025 (3)	0.017 (2)	-0.005 (2)	-0.0044 (18)	0.0030 (18)
C616	0.017 (2)	0.028 (3)	0.013 (2)	0.0014 (18)	-0.0045 (16)	-0.0010 (17)
C711	0.013 (2)	0.024 (2)	0.018 (2)	0.0054 (17)	0.0017 (16)	0.0019 (18)
C712	0.020 (2)	0.028 (3)	0.018 (2)	0.0006 (16)	0.0014 (17)	-0.0018 (16)
C713	0.029 (2)	0.045 (3)	0.0141 (18)	-0.007 (3)	0.0003 (15)	-0.006 (3)
C714	0.024 (2)	0.048 (3)	0.013 (2)	0.009 (2)	0.0045 (18)	0.007 (2)
C715	0.023 (2)	0.034 (3)	0.025 (2)	0.005 (2)	0.0102 (19)	0.010 (2)
C716	0.014 (2)	0.029 (3)	0.019 (2)	-0.0007 (18)	0.0052 (17)	-0.0003 (18)

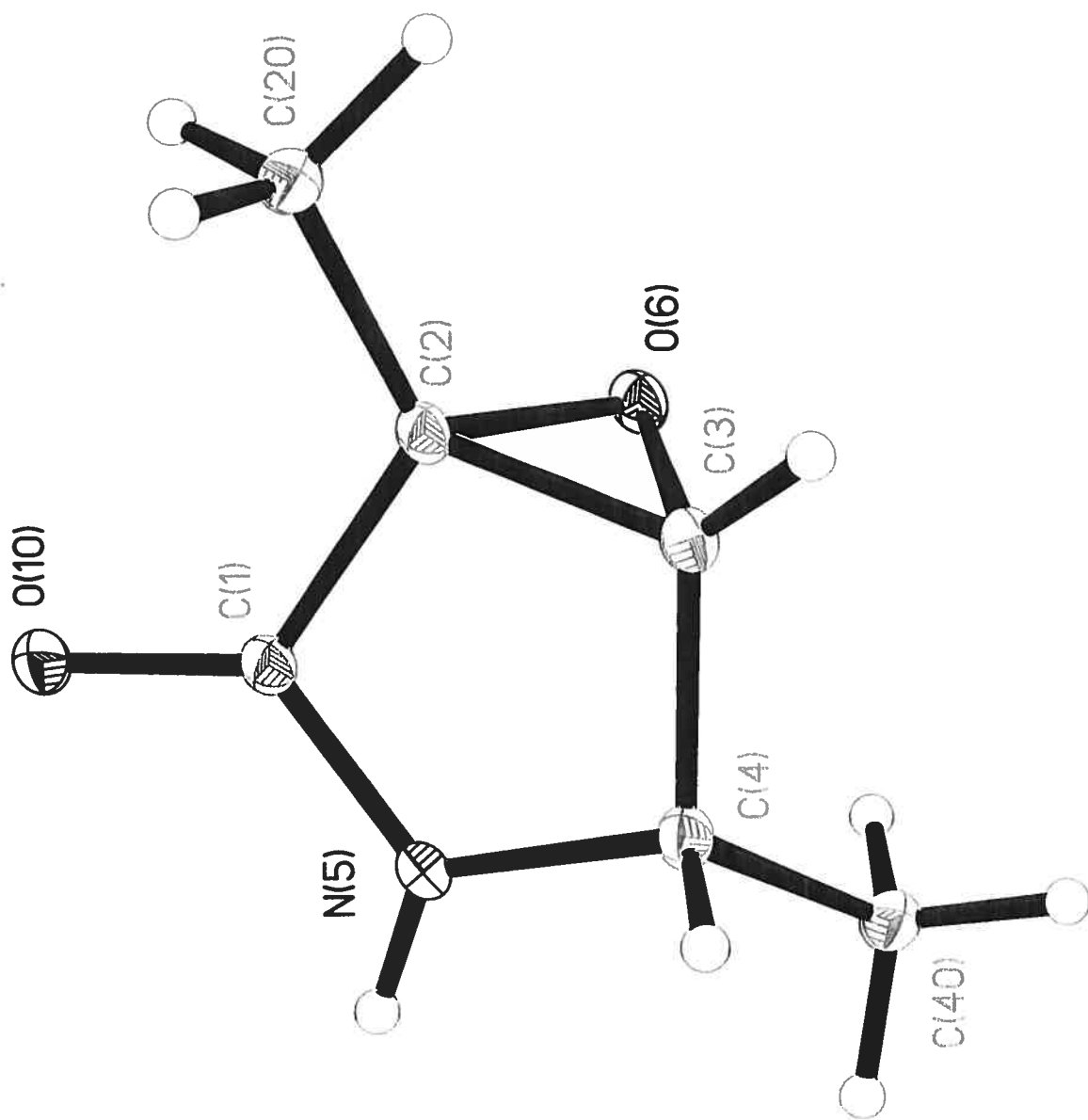
Table S3. Geometric parameters ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

C1—O6	1.437 (4)	C56—H56	0.95
C1—C2	1.547 (6)	Se—C81	1.921 (5)
C1—H1a	0.99	C81—C82	1.385 (6)
C1—H1b	0.99	C81—C86	1.407 (6)
C2—C21	1.500 (6)	C82—C83	1.383 (6)
C2—C3	1.544 (5)	C82—H82	0.95
C2—Se	2.003 (4)	C83—C84	1.399 (6)
C3—O4	1.446 (4)	C83—H83	0.95
C3—C41	1.545 (5)	C84—C85	1.395 (6)
C3—H3	1	C84—H84	0.95
O4—C5	1.407 (5)	C85—C86	1.383 (8)
C5—O6	1.405 (4)	C85—H85	0.95
C5—C51	1.509 (5)	C86—H86	0.95
C5—H5	1	C411—H41a	0.98
C41—N51	1.479 (5)	C411—H41b	0.98
C41—C411	1.523 (6)	C411—H41c	0.98
C41—H41	1	C611—C616	1.374 (7)
N51—C61	1.457 (5)	C611—C612	1.397 (6)
N51—C71	1.462 (5)	C612—C613	1.392 (6)
C61—C611	1.526 (6)	C612—H612	0.95
C61—H61a	0.99	C613—C614	1.375 (9)
C61—H61b	0.99	C613—H613	0.95
C71—C711	1.520 (5)	C614—C615	1.394 (7)
C71—H71a	0.99	C614—H614	0.95
C71—H71b	0.99	C615—C616	1.392 (6)
C21—H21a	0.98	C615—H615	0.95
C21—H21b	0.98	C616—H616	0.95
C21—H21c	0.98	C711—C716	1.380 (6)
C51—C56	1.387 (7)	C711—C712	1.384 (6)
C51—C52	1.389 (7)	C712—C713	1.395 (6)
C52—C53	1.383 (6)	C712—H712	0.95
C52—H52	0.95	C713—C714	1.386 (8)
C53—C54	1.377 (6)	C713—H713	0.95
C53—H53	0.95	C714—C715	1.387 (7)
C54—C55	1.386 (6)	C714—H714	0.95
C54—H54	0.95	C715—C716	1.399 (6)
C55—C56	1.388 (6)	C715—H715	0.95
C55—H55	0.95	C716—H716	0.95
O6—C1—C2	111.1 (4)	O4—C5—H5	109.6
O6—C1—H1A	109.4	C51—C5—H5	109.6
C2—C1—H1A	109.4	C5—O6—C1	109.6 (3)
O6—C1—H1B	109.4	N51—C41—C411	108.6 (3)
C2—C1—H1B	109.4	N51—C41—C3	114.3 (3)
H1A—C1—H1B	108	C411—C41—C3	113.9 (3)
C21—C2—C3	115.6 (3)	N51—C41—H41	106.5
C21—C2—C1	110.9 (4)	C411—C41—H41	106.5
C3—C2—C1	107.0 (3)	C3—C41—H41	106.5
C21—C2—SE	112.6 (3)	C61—N51—C71	112.8 (3)
C3—C2—SE	107.7 (3)	C61—N51—C41	113.7 (3)
C1—C2—SE	102.0 (3)	C71—N51—C41	114.1 (3)
O4—C3—C2	109.3 (3)	N51—C61—C611	113.0 (4)
O4—C3—C41	106.5 (3)	N51—C61—H61A	109
C2—C3—C41	116.8 (3)	C611—C61—H61A	109
O4—C3—H3	108	N51—C61—H61B	109
C2—C3—H3	108	C611—C61—H61B	109
C41—C3—H3	108	H61A—C61—H61B	107.8
C5—O4—C3	111.3 (3)	N51—C71—C711	112.1 (3)
O6—C5—O4	111.3 (4)	N51—C71—H71A	109.2
O6—C5—C51	109.3 (3)	C711—C71—H71A	109.2
O4—C5—C51	107.4 (3)	N51—C71—H71B	109.2
O6—C5—H5	109.6	C711—C71—H71B	109.2

H71A—C71—H71B	107.9	C81—C86—H86	120.4
C2—C21—H21A	109.5	C41—C411—H41A	109.5
C2—C21—H21B	109.5	C41—C411—H41B	109.5
H21A—C21—H21B	109.5	H41A—C411—H41B	109.5
C2—C21—H21C	109.5	C41—C411—H41C	109.5
H21A—C21—H21C	109.5	H41A—C411—H41C	109.5
H21B—C21—H21C	109.5	H41B—C411—H41C	109.5
C56—C51—C52	119.3 (4)	C616—C611—C612	118.9 (4)
C56—C51—C5	120.3 (5)	C616—C611—C61	123.1 (4)
C52—C51—C5	120.3 (4)	C612—C611—C61	117.9 (5)
C53—C52—C51	120.0 (4)	C613—C612—C611	120.2 (5)
C53—C52—H52	120	C613—C612—H612	119.9
C51—C52—H52	120	C611—C612—H612	119.9
C54—C53—C52	121.0 (4)	C614—C613—C612	120.7 (5)
C54—C53—H53	119.5	C614—C613—H613	119.7
C52—C53—H53	119.5	C612—C613—H613	119.7
C53—C54—C55	119.1 (4)	C613—C614—C615	119.2 (4)
C53—C54—H54	120.5	C613—C614—H614	120.4
C55—C54—H54	120.5	C615—C614—H614	120.4
C54—C55—C56	120.5 (4)	C616—C615—C614	119.9 (5)
C54—C55—H55	119.7	C616—C615—H615	120
C56—C55—H55	119.7	C614—C615—H615	120
C51—C56—C55	120.1 (4)	C611—C616—C615	121.1 (4)
C51—C56—H56	120	C611—C616—H616	119.5
C55—C56—H56	120	C615—C616—H616	119.5
C81—SE—C2	102.04 (17)	C716—C711—C712	119.5 (4)
C82—C81—C86	119.9 (4)	C716—C711—C71	121.0 (4)
C82—C81—SE	120.6 (3)	C712—C711—C71	119.5 (4)
C86—C81—SE	119.4 (3)	C711—C712—C713	119.6 (5)
C83—C82—C81	120.6 (4)	C711—C712—H712	120.2
C83—C82—H82	119.7	C713—C712—H712	120.2
C81—C82—H82	119.7	C714—C713—C712	121.1 (5)
C82—C83—C84	120.1 (4)	C714—C713—H713	119.4
C82—C83—H83	120	C712—C713—H713	119.4
C84—C83—H83	120	C713—C714—C715	119.1 (4)
C85—C84—C83	119.2 (4)	C713—C714—H714	120.4
C85—C84—H84	120.4	C715—C714—H714	120.4
C83—C84—H84	120.4	C714—C715—C716	119.6 (5)
C86—C85—C84	121.0 (4)	C714—C715—H715	120.2
C86—C85—H85	119.5	C716—C715—H715	120.2
C84—C85—H85	119.5	C711—C716—C715	121.0 (5)
C85—C86—C81	119.2 (4)	C711—C716—H716	119.5
C85—C86—H86	120.4	C715—C716—H716	119.5



O6—C1—C2—C21	73.1 (5)	C52—C51—C56—C55	1.1 (6)
O6—C1—C2—C3	-53.9 (5)	C5—C51—C56—C55	-176.2 (4)
O6—C1—C2—SE	-166.9 (3)	C54—C55—C56—C51	-0.6 (6)
C21—C2—C3—O4	-71.5 (4)	C21—C2—SE—C81	-16.2 (3)
C1—C2—C3—O4	52.6 (4)	C3—C2—SE—C81	112.4 (3)
SE—C2—C3—O4	161.6 (3)	C1—C2—SE—C81	-135.1 (3)
C21—C2—C3—C41	49.5 (5)	C2—SE—C81—C82	83.1 (4)
C1—C2—C3—C41	173.6 (4)	C2—SE—C81—C86	-99.0 (4)
SE—C2—C3—C41	-77.4 (4)	C86—C81—C82—C83	-0.4 (7)
C2—C3—O4—C5	-58.8 (4)	SE—C81—C82—C83	177.5 (3)
C41—C3—O4—C5	174.1 (3)	C81—C82—C83—C84	0.1 (7)
C3—O4—C5—O6	64.4 (4)	C82—C83—C84—C85	0.4 (7)
C3—O4—C5—C51	-176.0 (4)	C83—C84—C85—C86	-0.6 (7)
O4—C5—O6—C1	-63.6 (5)	C84—C85—C86—C81	0.3 (7)
C51—C5—O6—C1	177.8 (4)	C82—C81—C86—C85	0.2 (7)
C2—C1—O6—C5	59.3 (6)	SE—C81—C86—C85	-177.7 (4)
O4—C3—C41—N51	-88.2 (4)	N51—C61—C611—C616	-22.1 (5)
C2—C3—C41—N51	149.3 (3)	N51—C61—C611—C612	161.7 (4)
O4—C3—C41—C411	37.5 (4)	C616—C611—C612—C613	-0.2 (6)
C2—C3—C41—C411	-85.0 (4)	C61—C611—C612—C613	176.2 (4)
C411—C41—N51—C61	154.3 (3)	C611—C612—C613—C614	0.7 (7)
C3—C41—N51—C61	-77.3 (4)	C612—C613—C614—C615	-0.5 (7)
C411—C41—N51—C71	-74.5 (4)	C613—C614—C615—C616	-0.3 (7)
C3—C41—N51—C71	53.9 (4)	C612—C611—C616—C615	-0.6 (6)
C71—N51—C61—C611	155.0 (3)	C61—C611—C616—C615	-176.8 (4)
C41—N51—C61—C611	-73.2 (4)	C614—C615—C616—C611	0.9 (7)
C61—N51—C71—C711	-70.7 (4)	N51—C71—C711—C716	134.3 (4)
C41—N51—C71—C711	157.7 (3)	N51—C71—C711—C712	-48.2 (5)
O6—C5—C51—C56	-137.2 (4)	C716—C711—C712—C713	1.4 (7)
O4—C5—C51—C56	101.9 (5)	C71—C711—C712—C713	-176.2 (4)
O6—C5—C51—C52	45.6 (6)	C711—C712—C713—C714	-1.6 (7)
O4—C5—C51—C52	-75.3 (4)	C712—C713—C714—C715	0.4 (7)
C56—C51—C52—C53	-0.7 (6)	C713—C714—C715—C716	0.9 (7)
C5—C51—C52—C53	176.6 (4)	C712—C711—C716—C715	-0.1 (7)
C51—C52—C53—C54	-0.2 (7)	C71—C711—C716—C715	177.4 (4)
C52—C53—C54—C55	0.6 (7)	C714—C715—C716—C711	-1.1 (7)
C53—C54—C55—C56	-0.2 (6)		



26 Jan 2005

*Acta Cryst.* (2004). C60, 000–000

### Structure of Guin33

YVAN GUINDON,<sup>a</sup> THAO TRINH<sup>a</sup> AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*IRCM, 110 ouest, Avenue des Pins, Montréal, Québec, Canada H2W 1R7, and* <sup>b</sup>*Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.* XXXXXXXXXX

### Abstract

Here should be written a short abstract

### Comment

Here should be written the text of the article

### Experimental

Small details about the preparation of the compound.

#### *Crystal data*

C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>

$M_r = 127.14$

Orthorhombic

$P2_12_12_1$

$a = 4.38220(10) \text{ \AA}$

$b = 7.7125(2) \text{ \AA}$

$c = 19.0393(4) \text{ \AA}$

$V = 643.48(3) \text{ \AA}^3$

$Z = 4$

$D_x = 1.312 \text{ Mg m}^{-3}$

$D_m$  not measured

Cu  $K\alpha$  radiation

$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$

Cell parameters from 7196 reflections

$\theta = 2.32\text{--}72.59^\circ$

$\mu = 0.824 \text{ mm}^{-1}$

$T = 100(2) \text{ K}$

Plate

Colourless

$0.38 \times 0.15 \times 0.06 \text{ mm}$

Crystal source: synthesized by the authors.

See text

*Data collection*

Bruker Smart 2000 diffractometer

 $\omega$  scans

Absorption correction:

multi-scan Sadabs (Sheldrick,1996)

 $T_{\min} = 0.9100$ ,  $T_{\max} = 0.9800$ 

7763 measured reflections

1244 independent reflections

1220 reflections with

 $I > 2\sigma(I)$  $R_{\text{int}} = 0.030$ *Refinement*Refinement on  $F^2$  $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0382$  $wR(F^2) = 0.0957$  $S = 1.109$ 

1244 reflections

84 parameters

H-atom parameters constrained

 $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0541P)^2 + 0.1359P]$ where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$  $\theta_{\max} = 72.57^\circ$  $h = -5 \rightarrow 4$  $k = -9 \rightarrow 9$  $l = -23 \rightarrow 23$ 

66 standard reflections

every ? reflections

intensity decay: none

 $(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$  $\Delta\rho_{\max} = 0.193 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$  $\Delta\rho_{\min} = -0.221 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$ 

Extinction correction: none

Scattering factors from *International Tables*  
for *Crystallography* (Vol. C)

Absolute structure: Flack H D (1983), 455

Friedel Pairs

Flack parameter =  $-0.3$  (3)Table 1. *Selected geometric parameters* ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

O10—C1	1.2325 (18)	C2—C20	1.491 (2)
C1—N5	1.3434 (19)	C3—O6	1.4525 (18)
C1—C2	1.519 (2)	C3—C4	1.5201 (19)
C2—O6	1.4623 (17)	C4—N5	1.4692 (18)
C2—C3	1.466 (2)	C4—C40	1.524 (2)
O10—C1—N5	125.96 (14)	O6—C3—C2	60.13 (9)
O10—C1—C2	126.36 (13)	O6—C3—C4	112.05 (13)
N5—C1—C2	107.66 (12)	C2—C3—C4	109.29 (12)
O6—C2—C3	59.47 (9)	N5—C4—C3	101.95 (11)
O6—C2—C20	117.68 (12)	N5—C4—C40	113.08 (12)
C3—C2—C20	128.04 (14)	C3—C4—C40	114.31 (12)
O6—C2—C1	108.96 (13)	C1—N5—C4	115.03 (12)
C3—C2—C1	105.44 (13)	C3—O6—C2	60.41 (9)
C20—C2—C1	121.18 (12)		

Table 2. *Hydrogen-bonding geometry* ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
N5—H5 $\cdots$ O10 <sup>i</sup>	0.88	1.96	2.8217 (16)	164.3

Symmetry codes: (i)  $2 - x, y - \frac{1}{2}, \frac{3}{2} - z$ .

All non-H atoms were refined by full-matrix least-squares with anisotropic displacement parameters. The H atoms were generated geometrically (C—H 0.98 to 1.00 and N—H 0.88 Å) and were included in the refinement in the riding model approximation; their temperature factors were set to 1.5 times those of the equivalent isotropic temperature factors of the parent site (methyl) and 1.2 times for others. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 2000).

Data collection: SMART (Bruker, 1999). Cell refinement: SMART (Bruker, 1999). Data reduction: SAINT (Bruker, 1999). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: UdmX (local program).

We are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Ministère de l'Éducation du Québec for financial support.

---

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PREVIEW). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

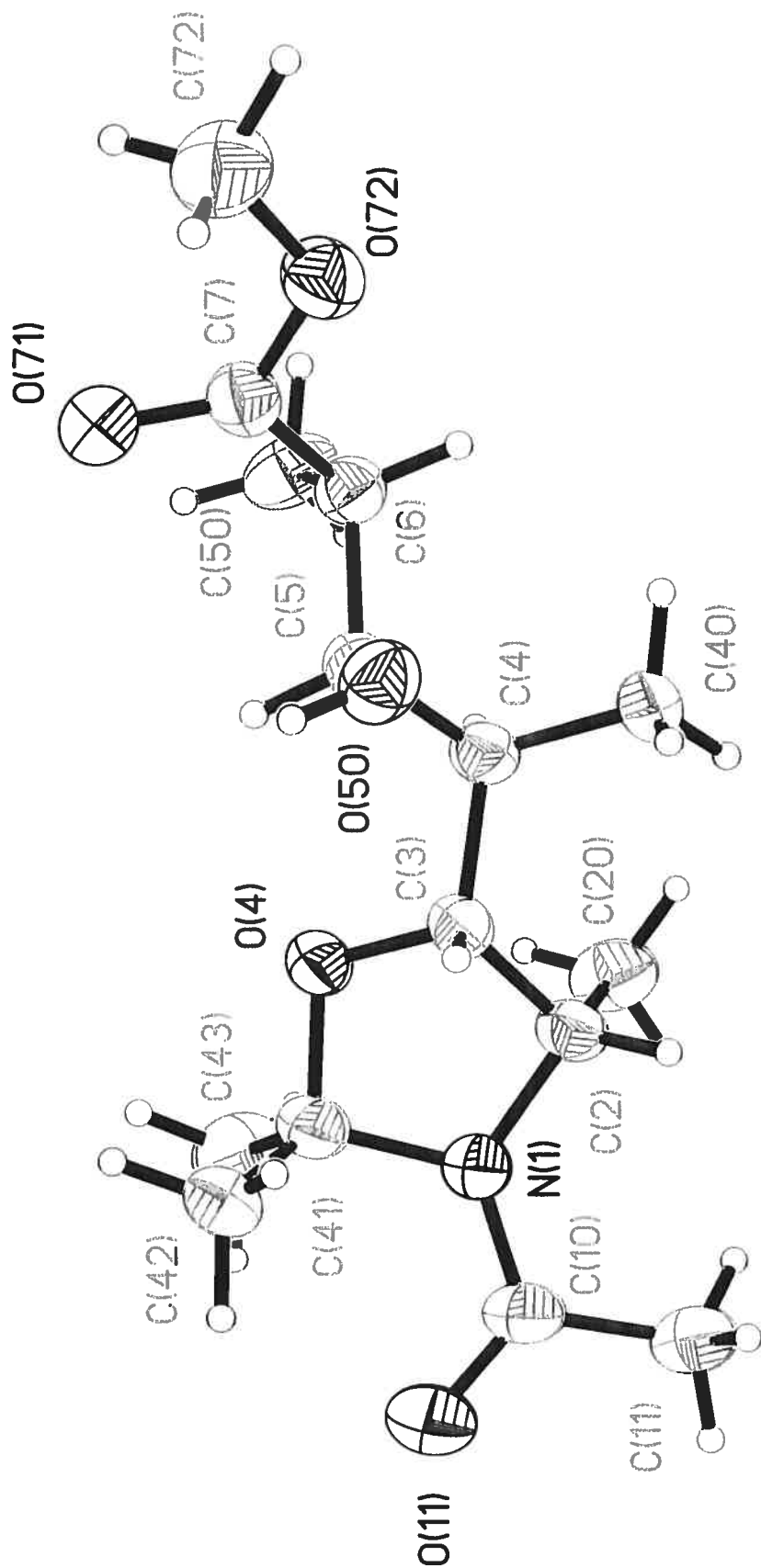
---

## References

- Bruker (1997). *SHELXTL* (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (1999*a*). SAINT Release 6.06. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (1999*b*). SMART Release 5.059; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* **A39**, 876–881.
- Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* **A44**, 499–506.
- Sheldrick, G. M. (1986). *SHELXS86*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G. M. (1997*a*). *SHELXS97*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997*b*). *SHELXL97*. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (2000). *PLATON*, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig 1 *ORTEP* view of the title compound. Thermal ellipsoids are shown at 30% probability levels.

Table 1. Selected geometric parameters ( Å, °) for the title compound.



19 Dec 2005

*Acta Cryst.* (2004). C60, 000–000

### Structure of Guin37

YVAN GUINDON,<sup>a</sup> THAO TRINH<sup>a</sup> AND FRANCINE BÉLANGER-GARIÉPY<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*IRCM, 110 ouest, Avenue des Pins, Montréal, Québec, Canada H2W 1R7, and* <sup>b</sup>*Département de Chimie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. Centre-ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.*

### Abstract

Here should be written a short abstract

### Comment

To finish the structure, it was decided to use the *PLATON* (Spek, 2000) facility *SQUEEZE* to handle the disordered solvent. *PLATON* identified a remarkably large potential solvent volume of  $331 \text{ \AA}^3$ , or 21.7% of the cell volume. The use of *PLATON/SQUEEZE* resulted in a 4.0% improvement in  $R_1$  while correcting for 84 electrons/cell. The reported structure is based on the *PLATON/SQUEEZE* corrected data. The actual solvent content is unknown, so several quantities reported in Table 1 [empirical formula, density, absorption coefficient,  $F(000)$ ] are incorrect and should be indicated as such in future publications.

### Experimental

Small details about the preparation of the compound.



*Crystal data*C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> $M_r = 301.38$ 

Trigonal

 $P3_1$  $a = 14.4803(6) \text{ \AA}$  $b = 14.4803(6) \text{ \AA}$  $c = 8.4046(8) \text{ \AA}$  $\alpha = 90.00^\circ$  $V = 1526.17(17) \text{ \AA}^3$  $Z = 3$  $D_x = 0.984 \text{ Mg m}^{-3}$  $D_m$  not measured*Data collection*

Bruker Smart 6000 diffractometer

 $\omega$  scans

Absorption correction:

multi-scan Sadabs (Sheldrick,2004)

Please give reference $T_{\min} = 0.3600, T_{\max} = 1.0000$ 

17451 measured reflections

2790 independent reflections

*Refinement*Refinement on  $F^2$  $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0512$  $wR(F^2) = 0.1329$  $S = 1.005$ 

2790 reflections

198 parameters

H-atom parameters constrained

 $w=1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0760P)^2]$ where  $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ Cu  $K\alpha$  radiation $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ 

Cell parameters from 5715 reflections

 $\theta = 3.52\text{--}51.30^\circ$  $\mu = 0.601 \text{ mm}^{-1}$  $T = 150(2) \text{ K}$ 

Needle-like

Colorless

 $0.32 \times 0.06 \times 0.04 \text{ mm}$ 

Crystal source: synthesized by the authors.

See text

2022 reflections with

 $I > 2\sigma(I)$  $R_{\text{int}} = 0.112$  $\theta_{\max} = 59.06^\circ$  $h = -15 \rightarrow 15$  $k = -15 \rightarrow 16$  $l = -8 \rightarrow 8$ 

103 standard reflections

every ? reflections

intensity decay: none

 $(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.000$  $\Delta\rho_{\max} = 0.118 \text{ e \AA}^{-3}$  $\Delta\rho_{\min} = -0.189 \text{ e \AA}^{-3}$ 

Extinction correction: none

Scattering factors from *International Tables*for *Crystallography* (Vol. C)

Absolute structure: Flack H D (1983), 1311

Friedel Pairs

Flack parameter =  $-0.1(3)$

Table 1. *Selected geometric parameters* ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

N1—C10	1.351 (5)	C5—C6	1.529 (4)
N1—C2	1.460 (4)	C6—C7	1.496 (5)
N1—C41	1.490 (5)	C6—C50	1.519 (5)
C2—C3	1.514 (5)	C7—O71	1.204 (4)
C2—C20	1.529 (5)	C7—O72	1.339 (4)
C3—O4	1.431 (4)	C10—O11	1.236 (4)
C3—C4	1.520 (4)	C10—C11	1.510 (6)
C4—C5	1.530 (5)	C41—C42	1.528 (6)
C4—C40	1.536 (5)	C41—C43	1.530 (6)
O4—C41	1.444 (4)	C72—O72	1.448 (5)
C5—O50	1.404 (4)		
C10—N1—C2	127.6 (3)	C7—C6—C50	108.9 (3)
C10—N1—C41	121.9 (3)	C7—C6—C5	108.7 (3)
C2—N1—C41	110.4 (3)	C50—C6—C5	112.5 (3)
N1—C2—C3	99.0 (2)	O71—C7—O72	122.4 (3)
N1—C2—C20	111.0 (3)	O71—C7—C6	124.7 (3)
C3—C2—C20	115.4 (3)	O72—C7—C6	112.9 (3)
O4—C3—C2	102.7 (2)	O11—C10—N1	120.7 (4)
O4—C3—C4	107.8 (2)	O11—C10—C11	122.1 (3)
C2—C3—C4	118.5 (2)	N1—C10—C11	117.2 (3)
C3—C4—C5	109.2 (2)	O4—C41—N1	102.0 (2)
C3—C4—C40	109.9 (3)	O4—C41—C42	108.8 (3)
C5—C4—C40	110.2 (3)	N1—C41—C42	113.9 (3)
C3—O4—C41	106.4 (2)	O4—C41—C43	106.3 (3)
O50—C5—C6	109.3 (3)	N1—C41—C43	112.1 (4)
O50—C5—C4	109.2 (3)	C42—C41—C43	112.7 (4)
C6—C5—C4	113.5 (3)	C7—O72—C72	116.6 (3)

Table 2. *Hydrogen-bonding geometry* ( $\text{\AA}$ ,  $^\circ$ )

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
O50—H50 $\cdots$ O11 <sup>i</sup>	0.84	1.85	2.684 (4)	175.1

Symmetry codes: (i)  $-x + y, 1 - x, \frac{2}{3} + z$ .

All non-H atoms were refined by full-matrix least-squares with anisotropic displacement parameters. The H atoms were generated geometrically (C—H 0.98 to 1.00 and O—H 0.84 Å) and were included in the refinement in the riding model approximation; their temperature factors were set to 1.5 times those of the equivalent isotropic temperature factors of the parent site (methyl and hydroxyl) and 1.2 times for others. A final verification of possible voids was performed using the VOID routine of the *PLATON* program (Spek, 2000).

Data collection: SMART (Bruker, 2001). Cell refinement: SMART (Bruker, 2001). Data reduction: SAINT (Bruker, 2003). Program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 1997). Program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 1997). Molecular graphics: *SHELXTL* (Bruker, 1997). Software used to prepare material for publication: UdmX (local program).

We are grateful to the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and the Ministère de l'Éducation du Québec for financial support.

---

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: PREVIEW). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

---

## References

- Bruker (1997). *SHELXTL* (1997). Release 5.10; The Complete Software Package for Single Crystal Structure Determination. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (2003). SAINT Release 7.06A. Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Bruker (2001). SMART Release 5.625; Bruker Molecular Analysis Research Tool, Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Flack, H. D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876–881.
- Flack, H. D. & Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499–506.
- Sheldrick, G. M. (1986). *SHELXS86*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (2004). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, USA.
- Sheldrick, G. M. (1997a). *SHELXS97*. Program for Crystal Structure solution. University of Göttingen, Germany.
- Sheldrick, G. M. (1997b). *SHELXL97*. Program for crystal structure refinement. University of Göttingen, Germany.
- Spek, A. L. (2000). *PLATON*, 2000 version; Molecular Geometry Program, University of Utrecht, Utrecht, Holland.

Fig 1 *ORTEP* view of the title compound. Thermal ellipsoids are shown at 30% probability levels.

Table 1. Selected geometric parameters (Å, °) for the title compound.